Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F.R.C. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Pathophysiologische Aspekte von Melatonin im Kindesalter

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
LOTHAR RIEDEL
aus Kempten

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten
Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F.R.C. Path.
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Pathophysiologische Aspekte von Melatonin im Kindesalter

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
LOTHAR RIEDEL
aus Kempten

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Gupta
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. E. Keller

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

D I E Z I R B E L K I E F E R

Die Zirbelkiefer sieht sich an
auf ihre Zirbeldrüse hin;
sie las in einem Buche jüngst,
die Seele säße dort darin.

Sie säße sort wie ein Insekt
voll wundersamer Lieblichkeit,
von Gottes Allmacht ausgeheckt
und außerordentlich gescheit.

Die Zirbelkiefer sieht sich an
auf ihre Zirbeldrüse hin;
sie weiß nicht, wo sie sitzen tut,
allein ihr wird ganz fromm zu Sinn.

Christian Morgenstern

INHALT SEITE

1.	Einleitung	7
2.	Problemstellung	17
3.	Material und Methoden zur Bestimmung von Melatonin	19
3.1	Apparatur	19
3.2	Reagenzien	19
3.3	Extraktion aus Plasma und Serum	20
3.4	Radioimmunassay	20
3.5	Berechnung der Ergebnisse	21
4	Untersuchungskollektiv	22
4.1	Europäische Kinder	22
4.2	Afrikanische Kinder	25
5	Probensammlung	26
5.1	Nachtrhythmen	26
5.2	Funktionstests	26
5.3	Einzelproben europäischer und afrikanischer Kinder	27
6.	Ergebnisse	28
6.1	RIA - Intraassay- und Interassay-variabilität	28
6.2	Nachtrhythmen	30
6.3	Funktionstests	38
6.4	Einzelmessungen europäischer und afrikanischer Kinder	45
7.	Diskussion	58
7.1	Nachtrhythmen	59
7.2	Endokrinopathien	63
7.3	Funktionstests	65
7.4	Afrikanische und europäische Kinder	69
8.	Zusammenfassung	73
9.	Literaturverzeichnis	74

UNIV. LEIPZIG UBL

1. E I N L E I T U N G

Melatonin ist das wichtigste und am längsten bekannte Hormon der Zirbeldrüse, die ihrerseits die Hauptquelle für zirkulierendes Plasmamelatonin darstellt.

Die Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Corpus pineale, Pinealdrüse, Epiphyse, Epiphysis cerebri) wurde zum ersten Mal von dem Anatomen Herophilos von Alexandria (325-280 v. Chr.) erwähnt. Dessen Schriften gingen zwar im Laufe der Zeit verloren, sie wurden aber ausführlich von Galenos von Pergamon (129-199 n. Chr.) zitiert. Herophilos betrachtete die Hirnventrikel als Sitz der Seele. Die Zirbeldrüse sah er als eine Klappe an, die den Erinnerungsstrom vom dritten zum vierten Ventrikel regulieren sollte. Für ihn war diese Vorstellung durch die Beobachtung untermauert, daß Menschen, die sich an etwas erinnern wollen, den Kopf schütteln, so als wollten sie eine festsitzende Klappe lockern. Galen verwarf diesen Gedanken, als er beobachtete, daß die Zirbeldrüse außerhalb des Ventrikelsystems lag. Für ihn bestand ihre Aufgabe darin, den Hirnvenen als Stütze zu dienen (Ariens-Kappers 1979).

Descartes (1596-1650) postulierte die Zirbeldrüse als Sitz der Seele, womit er sich viel Mißbilligung und Hohn der zeitgenössischen Philosophen einhandelte. Zwar betont Descartes gleichzeitig, daß man im Prinzip die Seele nicht einem bestimmten Körperteil zuordnen könne, da sie zu allen Teilen gleichermaßen in Beziehung stehe. Wenn überhaupt, käme jedoch nur die Zirbeldrüse als einzig unpaarer Teil des Gehirns und wegen ihrer zentralen Lage in Betracht, die Seele zu beherbergen(Descartes 1909).
Im ausgehenden neunzehnten Jahrhundert wurde dann die Zirbeldrüse als möglicherweise hormonaktives Organ betrachtet. Es wurden nämlich Fälle von Tumoren der Glandula pinealis im Zusammenhang mit Pubertas präcox beschrieben (Heubner 1898). Weitere Nachforschungen zeigten dann, daß parenchymatöse Pinealome mit einer verzögerten Gonadenreifung einhergingen,

während die nicht parenchymatösen Tumoren, wie Gliome und Teratome, das Zirbeldrüsenparenchym zerstörten und zusammen mit Pubertas präcox auftraten. Berblinger zufolge ist die menschliche Zirbeldrüse eine Drüse, die in der Jugend einen hemmenden Einfluß auf hypothalamische Funktionen ausübt und auf dem Weg über den Hypothalamus auch die Entwicklung der Keimdrüsen hemmt (Berblinger 1920, 1932).
Man war sich auch der antigonadotropen Wirkung der Zirbeldrüse so sicher, daß man Zirbelextrakte sogar therapeutisch einsetzte (Hofstätter 1950). Wen wundert es, daß damals in Deutschland der Begriff Keuschheitsdrüse aufkam!

Einen Wendepunkt in der Zirbeldrüsenforschung stellt das Jahr 1954 dar. Damals veröffentlichten Kitay und Altschule ihr Buch "The Pineal Gland", in dem sie ein Resumee aus sämtlichen bis dahin veröffentlichten Artikeln zogen - es waren bis zu diesem Zeitpunkt 1800 - die sich mit der Zirbeldrüse befaßten, und damit einen Grundstein für die weitere Forschung legten (Kitay, Altschule 1954). Aus allem, was bis dahin geschrieben worden war, konnten Kitay und Altschule sicher entnehmen, daß die Zirbeldrüse etwas mit der Gonadenfunktion zu tun haben müsse, daß sie einen Einfluß auf das Verhalten des Menschen ausüben könnte und daß irgendein Zusammenhang mit Licht und Pigmentierung bestehen sollte.

Der Dermatologe Lerner, interessiert an Pigmentierungsproblemen, arbeitete in den Fünfziger Jahren an der Isolierung von MSH (Melanozyten stimulierendes Hormon), das eine Dunkelpigmentierung der Haut bewirkt. Bei der Suche nach Substanzen mit dem gegenteiligen Effekt stieß er auf einen Bericht von McCord und Allen, in dem die Fähigkeit von Rinder- Zirbeldrüsenextrakt beschrieben wird, Amphibienhaut aufzuhellen (McCord, Allen 1917).
1959 gelang es Lerner, das dafür verantwortliche Agens zu isolieren und chemisch als N- Acetyl-5-methoxytryptamin zu identifizieren (Lerner 1959). Lerner nannte diesen Indolkörper Melatonin (Abb. 1).

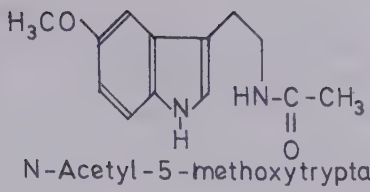

Abbildung 1

Strukturformel von Melatonin

Dachte man zunächst, Melatonin sei das einzige Hormon der Zirbeldrüse, so mußte man bald erkennen, daß mehrere hormonaktive Bestandteile der Zirbeldrüse existieren, die man in Indole und Proteine unterteilen kann (Bush et al. 1977, Damian et al. 1978, Motta et al. 1971, Orts et al. 1974, Vaughan et al. 1972, 1974).

Melatonin ist ein kleines, von Serotonin abgeleitetes Molekül mit dem Molekulargewicht 232 (Lerner 1959). Es hat ausgesprochen lipophilen Charakter, der für den leichten Durchtritt durch die Blut- Hirnschranke, durch die Plazenta und durch die meisten Zellmembranen verantwortlich ist.

Melatonin entsteht in den Pinealozyten aus der Aminosäure Tryptophan, die aus dem Blut aufgenommen wird und von der Tryptophanhydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan hydroxyliert wird (Abbildung 2).
Decarboxylierung liefert 5-Hydroxytryptamin, Serotonin (Balemans 1979, Reiter et al. 1975). Für Serotonin sind mehrere Stoffwechselwege bekannt (Relkin 1966, Wurtman et al. 1963, 1977 a, 1977 b, Cardinali 1974, Cardinali et al. 1975 b). Acetylierung mit Hilfe der N-Acetyltransferase liefert N-Acetylserotonin, Oxidation mit der Monoaminooxidase führt zu 5-Hydroxyacetaldehyd, der weiter zu 5-Hydroxyindolessigsäure oder 5-Hydroxytryptophol oxidiert werden kann. Die 5-Hydroxyindole können von dem Enzym 5-Hydroxy-O-methyltransferase (HIOMT) methyliert werden. Dabei entstehen als wichtigste Methylierungsprodukte Melatonin und 5-Methoxytryptophol.

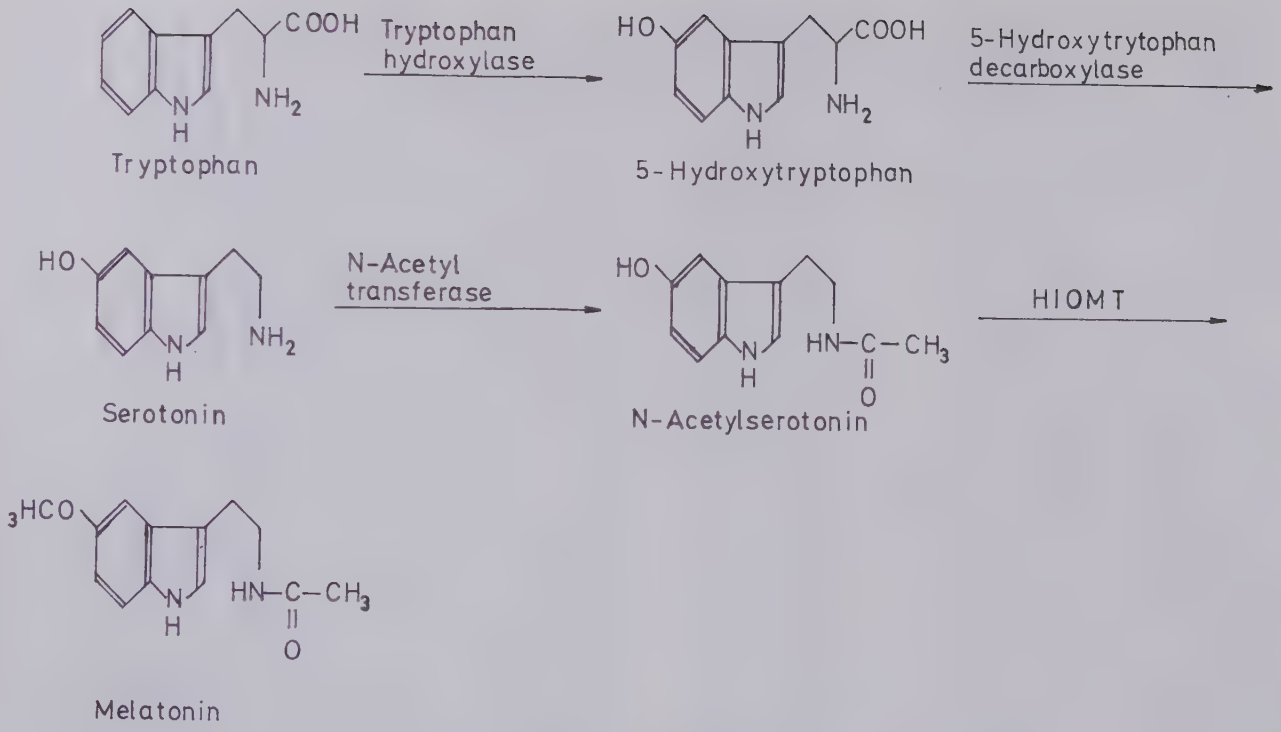

Abbildung 2

Synthese von Melatonin in der Zirbeldrüse

Ganz besondere Aufmerksamkeit muß den Beziehungen zwischen der Licht- Dunkel- Periodik, der Zirbeldrüsenfunktion und der Fortpflanzung gewidmet werden. Seit langem weiß man, daß Verlängerung der täglichen Licht- Zeiten oder ununterbrochene Belichtung in der Ratte und anderen Versuchstieren einen Anstieg des Gewichts der Ovarien zur Folge hat (Fiske et al. 1960, Pang et al. 1975, Perlow et al. 1979, Rollag 1976, Reiter et al. 1975, 1978).
Umgekehrt ist auch bekannt, daß Dunkelheit eine Gonadenatrophie bewirkt (Bush et al. 1977, Reiter et al. 1977, 1978 a, 1978 b, Weinberg et al. 1979, Vaughan et al. 1976). Blendet man die Tiere, die ununterbrochener Belichtung ausgesetzt sind, so verkümmern auch ihre Keimdrüsen. Die Wirkung des Lichts auf die Gonadenreifung wird zweifellos durch die Zirbeldrüse vermittelt (Reiter 1975, 1977, 1978 a, 1980 a, 1980 b), da Pinealektomie alle diese Veränderungen aufhebt. Dunkelheit, gleichgültig ob natürlich oder durch Blendung hervorgerufen, aktiviert die Zirbeldrüse, worauf diese antigonadrope Substanzen produziert, die dann an den Gonaden ihre hemmende Wirkung ausüben.
Anatomisch- physiologisch macht man sich folgendes Bild von der neuronalen Verbindung zwischen Auge und Zirbeldrüse (Abbildung 3) (Reiter et al. 1969, Cardinali 1974):
Photorezeptoren in der Retina bilden Nervenimpulse, die über den Nervus opticus geleitet werden und im Chiasma opticum kreuzen. Von diesen ziehen Fasern zum Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus und von dort den Hirnstamm entlang abwärts. Präganglionäre sympathische Fasern aus dem Rückenmark leiten die Information weiter zum Ganglion cervicale superius. Dort werden die Impulse auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet und enden direkt an den Pinealozyten der Zirbeldrüse. Die Innervation der Zirbeldrüse wird also über das sympathische Nervensystem vermittelt (Klein 1978, Moore 1978, Moore et al. 1979).
Kommt nun ein Impuls auf dem beschriebenen Weg am Pinealozyten an, so wird Noradrenalin an den präsynaptischen Nervenspeichern freigesetzt (Balemans 1979, Cardinali 1974, Reiter 1978).

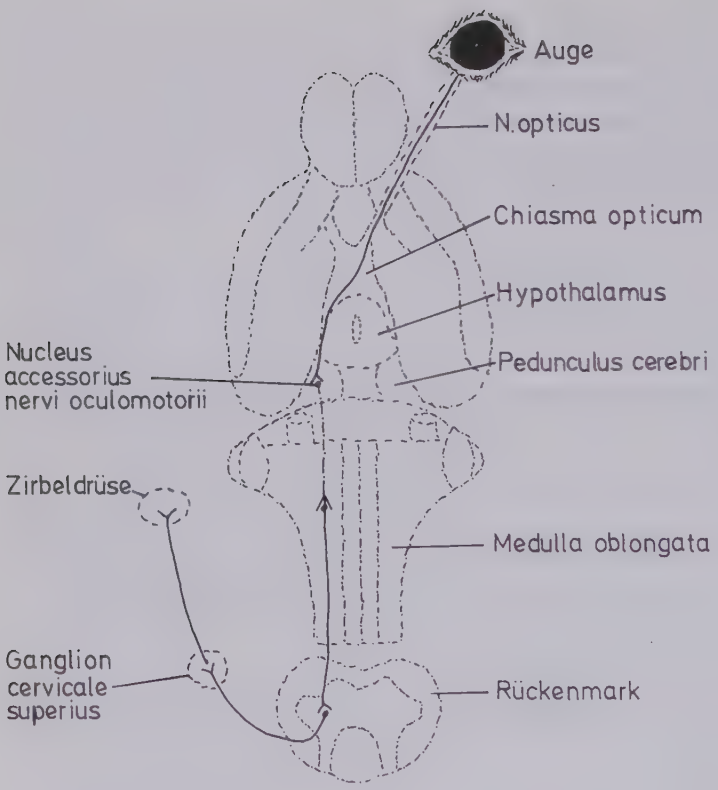

Abbildung 3

Neuronale Verbindung zwischen Auge und Zirbeldrüse

(Aus Wurtman et al. 1968)

Noradrenalin stimuliert einen β-Rezeptor in der Zellmembran des Pinealozyten (Abbildung 4). Dadurch wird die Adenylcyklase aktiviert, die eine Umwandlung von ATP zu cyclo-AMP bewirkt. Noradrenalin und cyclo-AMP aktivieren die Tryptophanhydroxylase und die N-Acetyltransferase (Wurtman et al. 1963, 1977 a, Reiter et al. 1978). Die Konzentration von Noradrenalin steigt bei Nacht an, folglich werden auch die Tryptophanhydroxylase und die Acetyltransferase bei Nacht verstärkt aktiviert. Da außerdem auch das Enzym HIOMT seine maximale Aktivität nachts entwickelt, überrascht es weiter nicht, daß Melatonin vorwiegend im Dunkeln gebildet wird. Melatonin wird in den Pinealozyten nicht gespeichert, sondern unmittelbar nach seiner Synthese freigesetzt (Reiter 1978).

Die Sekretion von Melatonin erfolgt in das Gefäßsystem (Rollag et al. 1978). Von hier gelangt es jedoch über den Plexus choroideus auch in den Liquor cerebrospinalis und in das Gehirn (Reppert et al. 1979, 1980, Hedlung et al. 1977, Knight 1974, Owens et al. 1980, Vaughan et al. 1978 b).

Melatonin ist im Plasma an Proteine gebunden (Cardinali et al. 1972, Laud et al. 1979). Es hat eine kurze biologische Halbwertzeit. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Melatonin zeigen, daß es schnell aus dem zirkulierenden Blut verschwindet (Kopin et al. 1961, Reppert et al. 1979, 1980 b). In den Mikrosomen der Leber wird es zu 6- Hydroxymelatonin hydroxyliert und anschließend zum Sulfat oder Glucuronid konjugiert (Cardinali 1974, Legait et al. 1978). Diese Produkte werden renal eliminiert. Nur 10 v.H. des im Plasma vorhandenen Melatonin werden unverändert im Harn angetroffen (Wurtman 1977 a).
Die meisten Erkenntnisse über die Zirbeldrüse und die Wirkungen von Melatonin wurden an Versuchstieren gewonnen. Lange Zeit nahm man an, daß die menschliche Zirbeldrüse keine funktionelle Bedeutung habe. Man schloß das aus der Beobachtung, daß die menschliche Zirbeldrüse im Laufe des Lebens verkalkt (Gusek 1978, Mischotte et al. 1978).

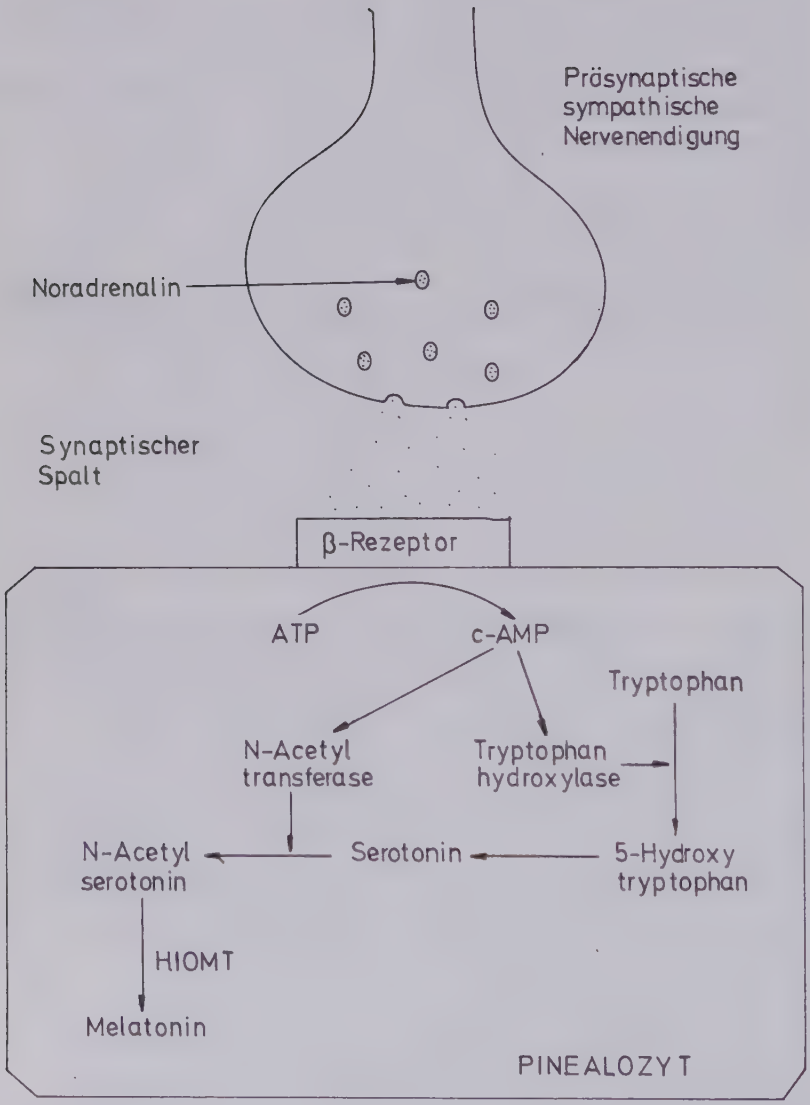

Abbildung 4

Aktivierung der Tryptophanhydroxylase und der N-Acetyltransferase durch aus präsynaptischen Speichern freigesetztes Noradrenalin

Heute ist man jedoch davon überzeugt, daß auch die menschliche Pinealis ein bis ins hohe Alter aktives endokrines Organ ist und die Verkalkungen keinen wesentlichen Funktionsverlust bedeutet (Reiter et al. 1978, Nir et al. 1979).

Wachsende Bedeutung gewinnen Studien über die menschliche Glandula pinealis auf dem Gebeit der Endokrinologie allgemein (Mess et al. 1979, Nir et al. 1979), der Endokrinologie der Gonaden speziell (Wetterberg et al. 1976, Fideleff et al. 1976, Frith et al. 1977, McPhee et al. 1975, Matthews et al. 1977, Reiter 1978), der Onkologie (Lapin 1979, Dilman et al. 1979) und der Psychiatrie (Wetterberg 1978, 1979).

Unsere Kenntnis von der Zirbeldrüse und ihren Funktionen hat in den letzten 25 Jahren zweifellos gewaltige Wandlungen erfahren (Brainard 1978). War sie ehemals wegen ihrer Verkalkungstendenz bestenfalls ein willkommener Orientierungspunkt für Radiologen, weiß man heute sicher, daß sie imstande ist, die Gonadenfunktion zu beeinflussen (Fideleff et al. 1976, Lu et al. 1973, Mas et al. 1979, McPhee et al. 1975, Cardinali 1974, Reiter 1975, 1978, 1980, Reiter et al. 1977, 1978, 1980 c), daß sie sicher verwickelt ist in die Regulierung von Mechanismen, die für Pubertät, Ovulation und Schwangerschaft verantwortlich sind (Nir et al. 1979, Reiter et al. 1980 a, Silman et al. 1979), und daß sie auch mit anderen endokrinen Drüsen, wie Nebennierenrinde, Schilddrüse und endogenes Pankreas in Wechselwirkung treten kann (Bailey et al. 1974, Csaba et al. 1971, 1974, Demian 1976, 1977, Demian et al. 1978, De Prospo et al. 1975, De Fronzo et al. 1972, Dickson et al. 1972, Milcou et al. 1963, Motta et al. 1971, Nir et al. 1971, Singh et al. 1971, 1972).

Ein wirksames Agens ist dabei zweifellos Melatonin, wenn auch bestimmt den anderen Indolkörpern und Proteinen eine Bedeutung zukommt. Die derzeitige Vorstellung von der neuroendokrinen Regulation ist mit Sicherheit unvollständig.

Irgendwo auf der Achse Hypothalamus - Hypophyse - periphere Drüsen muß die Zirbeldrüse ihre Wirkung ausüben. Ob sie dabei eventuell direkt auf den Hypothalamus einwirkt und hier die Freisetzung von Releasing- Hormonen reguliert oder an irgendeiner anderen Stelle des Regelkreises eingreift, ist noch im Dunkeln. Eine Klärung dieser Frage darf erwartet werden, wenn Melatoninrezeptoren gefunden werden.
Sicher ist die Zirbeldrüse nicht jenes nichtige Anhängsel am Dach des dritten Ventrikels, für das sie lange gehalten wurde. Es besteht kein Zweifel daran, daß ihr eine immense Bedeutung im neuroendokrinen Gefüge zukommt. Vielleicht erkennt man eines Tages, daß die Zirbeldrüse die zentrale Kontrollinstanz ist, die alle anderen bekannten neuroendokrinen Regelkreise reguliert.

2. PROBLEMSTELLUNG

Forschungsarbeiten über die menschliche Zirbeldrüse waren lange Zeit erschwert, da es nicht möglich war, Melatonin und die anderen Inhaltstoffe der Zirbeldrüse zu messen. Ihre Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten - Plasma, Liquor cerebrospinalis, Urin - sind viel zu gering, um mit herkömmlichen Methoden erfaßt zu werden. Glücklicherweise wurden in den vergangenen Jahren gleich mehrere Methoden entwickelt, mit denen Melatonin jetzt quantitativ bestimmt werden kann. Ein Bioassay nutzt die MSH-antagonistische Wirkung von Melatonin und mißt die Verminderung der Pigmentdispersion, also der Verteilung der perinukleären Aggregation von Pigmentkörnern in Melanophoren von larvalen Xenopus laevis oder Rana pipiens (Ralph, Lynch 1970).
Die Methode ist aufwendig und langwierig und ihre Spezifität ist zweifelhaft. Mit außerordentlich hoher Spezifität und großer Sensitivität arbeitet die Gaschromatographie- Massenspektometrie (Lewy et al. 1978, Wilson et al. 1977, Leone et al. 1979). Ihre Durchführung ist aber äußerst aufwendig. Deswegen scheidet sie für viele Wissenschaftler aus. Es bleibt noch als dritte Möglichkeit die Bestimmung mit einem Radioimmunoassay (Arendt 1977, Arendt et al. 1975, Arendt et al. 1977, Kennaway et al. 1977, Levine et al. 1975, Smith et al. 1977, Wetterberg et al. 1978). Diese Methode besticht durch ihre einfache Handhabung und erreicht die Sensitivität der Gaschromatographie - Massenspektometrie. Bei Verwendung eines spezifischen Antikörpers soll auch die Spezifität gut sein (Arendt 1979).

Mit der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, ob mit dem von Wetterberg (Wetterberg et al. 1978) beschriebenem Radioimmunassay bei Verwendung des Kabi- Antikörpers K 244 die Melatoninspiegel in Kinderplasma zu messen sind.
Das besondere Interesse galt der Pubertät und der Rolle, die Melatonin dabei spielt. Dazu wurden Kinder während der Pubertät untersucht und es wurden vor allem auf Veränderungen

der Plasmamelatoninkonzentration in Abhängigkeit vom Alter oder Pubertätsstadium der Kinder geachtet.
Ist es denkbar, daß die Zirbeldrüse über Veränderung der Melatoninsekretion die Voraussetzung für den Pubertätsbeginn schafft und die übrigen bekannten hormonalen Veränderungen bedingt?

3. Material und Methode zur Bestimmung der Plasma-melatoninkonzentration

Die Deutsche Kabi GmbH lieferte den KIT für den Melatonin-Radioimmunassay. Melatonin wird mit Methylenchlorid aus Serum oder Plasma extrahiert und anschließend radioimmunologisch mit Tritium markiertem Melatonin als Tracer bestimmt.

3.1 Apparatur

Man benötigt zur Durchführung der Bestimmung:
Schüttelvorrichtung mit variabler Frequenzeinstellung
gekühlte Zentrifuge, Frequenz frei regulierbar
Wasserbad mit Frequenzregulierung
Liquid Szintillationszähler
Glasröhrchen mit Glasstopfen
Inkubationsröhrchen (Plastik)
Eppendorf- Pipetten und Pipettenspitzen
Pasteur- Pipetten
Zählröhrchen

3.2 Reagenzien

Selber herzustellen sind:
Phosphat- Puffer 0,05 mol/l mit pH 7 (aus NaH_2PO_4)
Methylenchlorid, gesättigt mit Phosphat- Puffer
Phosphat- Salz- Puffer 0,05 mol/l mit 0,1 v.H. Gelatine und pH 7,5 bestehend aus NaH_2PO_4, NaCl, NaN_3 und Gelatine
gesättigte Ammoniumsulfat- Lösung
0,1 mol/l NaOH
2 mol/l NaOH
Szintillationsflüssigkeit Unisolv 1 der Firma Koch light Lab. ltd.

Mit dem KIT werden geliefert:
Melatonin Standard, gefriergetrocknet, $8{,}61 \times 10^{-3}$ n mol (2ng)
^3H- markiertes Melatonin, gefriergetrocknet, spezifische Aktivität 29 Ci/mmol
Melatonin Antiserum vom Kaninchen, gefriergetrocknet
Referenzserum, gefriergetrocknet, $2{,}58 \times 10^{-3}$ nmol (550 pg)
Gelatine
Silanierte Glaswolle

3.3 Extraktion aus Serum oder Plasma

1 ml Serum wird mit 2 ml Phosphatpuffer und 5 ml Methylenchlorid in einem verschlossenen Glasröhrchen mindestens 15 Minuten lang mit 70 Schlägen pro Minute geschüttelt. Danach wird zentrifugiert und die wäßrige Phase aspiriert und verworfen. Nach Zugabe von 1 ml 0,1 mol. NaOH wird nochmals 15 Minuten geschüttelt und nach dem Zentrifugieren die wäßrige Phase wieder aspiriert. Das Methylenchlorid wird anschließend durch eine Pasteur- Pipette, in der sich etwas silanierte Glaswolle befindet, filtriert und in einem Wasserbad bei 37° C verdampft.
Der trockene Rückstand wird in 0,5 ml beziehungsweise 0,25 ml Phosphat- Salz- Puffer gelöst.

3.4 Radioimmunassay

Für Leerwert, Standard und Probe werden je zwei, für B_0 (=total gebundene Aktivität) vier Röhrchen verwendet. In das Röhrchen für den Leerwert werden 300 µl Phosphat- Salz- Puffer und 100 µl Tracer, in das für B_0 200 µl Puffer und 100 µl Tracer und in die Röhrchen für Standard und Probe je 100 µl Puffer, Standard und Tracer pipettiert.
Zu B_0, Standard und Probe gibt man anschließend 100 µl Antikörper. Die Proben werden vorsichtig geschüttelt und eine Stunde lang in einem Wasserbad bei 37° C inkubiert. Anschließend werden sie in einem Eisbad wenige Minuten gekühlt, worauf 0,4 ml gesättigte Ammoniumsulfatlösung dazupipettiert wird. Man läßt die Röhrchen eine Stunde lang in einem Eisbad stehen. Danach wird zunächst 10 Minuten mit 2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert (RPM), anschließend 20 Minuten lang mit 5000 RPM.
Der Überstand wird abgesaugt und der Niederschlag in 0,2 ml 0,1 mol. NaOH gelöst. Man läßt die Röhrchen einige Minuten in einem Wasserbad bei 37° C stehen und pipettiert dann 0,3 ml destilliertes Wasser dazu.
Der gelöste Niederschlag wird in Zählröhrchen dekantiert und nach Zugabe von 5 ml Szintillationsflüssigkeit geschüttelt. Anschließend kann die Radioaktivität gemessen werden.

3.5 Berechnung der Ergebnisse

Nach Substraktion des Leerwertes wird die total gebundene Aktivität berechnet:

$$\% \text{ total gebundene Aktivität} = \frac{CPM\ B_o}{CPM_t} \times 100$$

Der Prozentsatz der gebundenen Aktivität des Standards ergibt sich nach:

$$\% \text{ gebundene Aktivität des Standards} = \frac{CPM\ B_{St}}{CPM\ B_o} \times 100$$

Entsprechend:

$$\% \text{ gebundene Aktivität der Probe} = \frac{CPM\ B_u}{CPM\ B_o} \times 100$$

In halblogarithmischem Papier werden die Prozentzahlen der gebundenen Aktivität des Standards auf der linearen Skala (Ordinate) gegen die Konzentration von Melatonin auf der logarithmischen Skala (Abszisse) aufgetragen. Auf dem geraden Abschnitt der Standardkurve kann der Inhalt an Melatonin interpoliert werden.

4. Untersuchungskollektiv

Es wurden ausschließlich Kinder untersucht, wobei bevorzugt solche Kinder berücksichtigt wurden, die sich im Pubertätsalter befanden.

4.1 Europäische Kinder

Die Proben wurden bei 84 Kindern gewonnen, die in der Zeit zwischen Oktober 1979 und Januar 1981 in der Kinderklinik der Universität Tübingen stationär oder in der Poliklinik der Kinderklinik ambulant behandelt wurden. Die Kinder wurden drei verschiedenen Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe erfaßt die endokrinologisch erkrankten Kinder. Eine weitere Gruppe besteht aus Kindern, die an nicht- endokrinologischen Krankheiten litten. Die dritte Gruppe wurde schließlich aus Kindern mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsanomalien gebildet.

Endokrinologisch erkrankte Kinder

Von den 43 Kindern waren 21 Mädchen und 22 Jungen. Das Alter der Jungen variierte von 1/12 bis 17 4/12 Jahre, das der Mädchen von 4/12 bis 15 7/12 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 11 3/12 Jahre. Die häufigsten Diagnosen in dieser Gruppe waren hypophysärer Minderwuchs, Adrenogenitales Syndrom und Hypothyreose bzw. Athyreose.
Tabelle 1 führt die in dieser Gruppe diagnostizierten Krankheiten einschließlich der Zahl der davon betroffenen Kinder auf.

Nicht endokrinologisch erkrankte Kinder

In dieser Gruppe wurden 18 Kinder zusammengefaßt. Davon waren 11 Mädchen und 7 Jungen. Das jüngste Mädchen war 2/12 Jahre alt, das älteste 19 9/12 Jahre. Das Alter der Jungen reichte von 2/12 bis 17 Jahre. Das Durchschnittsalter ergab 10 5/12 Jahre. Hier wurden 4 cerebrale Anfälle diagnostiziert, in drei Fällen wurde keine Diagnose gestellt. In Tabelle 2 sind die einzelnen Diagnosen aufgeführt.

Tabelle 1

Diagnosen der endokrinologisch erkrankten Kinder

Diagnose	Anzahl der betroffenen Kinder
Hypophysärer Minderwuchs	11
Adrenogenitales Syndrom	8
Hypothyreose/Athyreose	7
Turner- Syndrom	3
Diabetes mellitus	3
Hypogonadismus	2
Struma	1
Trisomie 21	1
Östrogenproduzierender Tumor	1
Pubertas praecox	1
Hodenatrophie	1
Primäre Amenorrhoe	1
M. Addison	1
M. Cushing	1
Minderwuchs unklarer Genese	1
	43

Tabelle 2

Diagnosen der nicht - endokrinologisch erkrankten Kinder

Diagnose	Anzahl der betroffenen Kinder
zerebrale Anfälle	4
Astrozyten	1
Hepatitis	1
Hydrozephalus	1
ALL (akute lymphatische Leukämie)	1
Schwerhörigkeit	1
Leberkarzinom	1
arterielle Hypertonie	1
Magenatonie	1
Purpura Schönlein-Henoch	1
Ventrikelseptumdefekt	1
Obstipation	1
keine Diagnose	3
	18

Tabelle 3

Diagnosen von Kindern mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsanomalien

Diagnose	Anzahl der betroffenen Kinder
konstitutioneller Minderwuchs	13
konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	4
konstitutioneller Hochwuchs	3
alimentäre Adipositas	3
	23

Kinder mit Entwicklungsanomalien

Unter den 23 Kindern waren 10 Mädchen. Das Alter der Mädchen lag zwischen 10 und 16 4/12 Jahren, das der Jungen zwischen 4 und 16 3/12 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 11 10/12 Jahre. Es wurden folgende Diagnosen gestellt:

konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, konstitutioneller Minderwuchs, konstitutioneller Hochwuchs, alimentär bedingte Adipositas (siehe Tabelle 3).

4.2 Afrikanische Kinder

Die 32 afrikanischen Kinder waren gesund. Die 13 Jungen waren 9-16 Jahre alt, die Mädchen 9-19 Jahre.

5. Probensammlung

Alle Proben, die von Kindern der Kinderklinik Tübingen untersucht wurden, waren Restplasma aus Blut, das zu diagnostischen Zwecken gewonnen wurde. Nur die afrikanischen Kinder wurden ins Kanye Hospital/Botswana eigens zur Blutentnahme einbestellt, wobei ihnen die Teilnahme an der Aktion freigestellt war.
Das Blut wurde nach der Entnahme sofort zentrifugiert, die Seren wurden abpipettiert und eingefroren.

5.1 Nachtrhythmen

Von 11 Kindern wurden Nachtrhythmen gemessen. Die Seren dafür wurden zwischen 20.00 ^{h} und 5.30 ^{h} aus einer intravenösen Verweilkanüle gewonnen. Die Probenentnahme erfolgte halbstündlich. Bei zwei dieser Kinder liegt ein zusätzlicher Tageswert für Plasmamelatonin vor.

5.2 Funktionstests

Bei der Durchführung von Funktionstests wurden von neun Kindern Seren gewonnen. Zwei davon beim Insulintest, zwei beim LH-RH-Test, je eins beim ACTH-Test und beim Arginin-Test und drei beim Combi-Test.

Insulintest
Zu Testbeginn werden 0,05 IE Insulin pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Der Test wird durchgeführt zur Bestimmung von Wachstumshormon und Cortisol.

ACTH-Test
Die Testperson erhält 15 IE pro m^2 Körperoberfläche.

Arginin-Test
Zu Beginn der Untersuchung werden 0,5 g Arginin pro kg Körpergewicht appliziert.

LH-RH-Test
Die Testperson erhält 50 µg LH-Releasing-Hormon pro m^2 Körperoberfläche. Anschließend wird die Höhe der LH- und FSH-Spiegel gemessen.

Combi-Test

Die Testsubstanz besteht hier aus 0,5 g Arginin pro kg Körpergewicht, 0,05 IE Insulin pro kg Körpergewicht, 15 IE ACTH und 1 ml TRH pro m^2 Körperoberfläche.

5.3 Einzelproben

Sämtliche Einzelproben wurden während des Tages gewonnen.

Europäische Kinder

Bei 10 der 39 endokrinologisch kranken Kindern wurde das Blut zwischen 11.00 und 13.00 h abgenommen, bei den übrigen 29 Patienten morgens zwischen 9.00 und 11.00 h.
Bei den nicht endokrinologisch erkrankten Kindern und denen mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsanomalien erfolgte die Blutentnahme vorwiegend zwischen 9.00 und 11.00 h. Lediglich bei zwei Kindern aus beiden Gruppen wurde das Blut zwischen 11.00 und 13.00 h gewonnen. Die Ausgangswerte der Kinder, bei denen Funktionstests durchgeführt wurden, sind bei den Einzelproben mit aufgeführt.

Afrikanische Kinder

Die Proben wurden am Kanye Mission Hospital in Botswana mit freundlicher Genehmigung des Medical Superintendent R.F. Snide M.D. zwischen dem 10.9. und 15.10. 1980 von gesunden afrikanischen Kindern morgens zwischen 9.00 und 11.00 h entnommen.

6. Ergebnisse

RIA: Standardkurve, Interassay- und Intraassayvariabilität

Die Standardkurve wurde bei jeder Messung neu bestimmt. Sie reicht von 0,27 pmol/ml bis 4,31 pmol/ml. Durch Verdoppeln der Melatoninkonzentration in der Probe kann der Bestimmungsbereich auf 0,135 pmol/ml ausgedehnt werden. Von dieser Möglichkeit wurde bei allen Messungen Gebrauch gemacht, nachdem sich gezeigt hatte, daß die zu messenden Konzentrationen in der Mehrzahl der Fälle im niedrigen Bereich der Standardkurve zu ermitteln waren.
Dazu wurde der getrocknete Rückstand am Ende des Extraktionsvorgangs nicht wie vorgesehen in 0,5 ml, sondern nur in 0,25 ml Salz-Phosphat-Puffer aufgenommen.
Die Intraassayvariabilität wurde einmal im Bereich niedriger Konzentrationen ermittelt und einmal im Bereich hoher Konzentrationen. Bei 1000 pg/ml Melatonin pro Probe ergab die Intraassayvariabilität 8,4 v.H. relative Standardabweichung, bei 62,5 pg/ml Melatonin pro Probe ergab sich 7,9 v.H. relative Standardabweichung. Die Interassayvariabilität lag bei 6,3 v.H. Sie wurde aus 10 durchgeführten Assays bestimmt.

Berechnungsbeispiel

Blank	62 cpm
Bo	605 cpm
Total	1153 cpm
B St_1	141 cpm
B St_2	243 cpm
B St_3	344 cpm
B St_4	451 cpm
B St_5	545 cpm
Bu	374 cpm

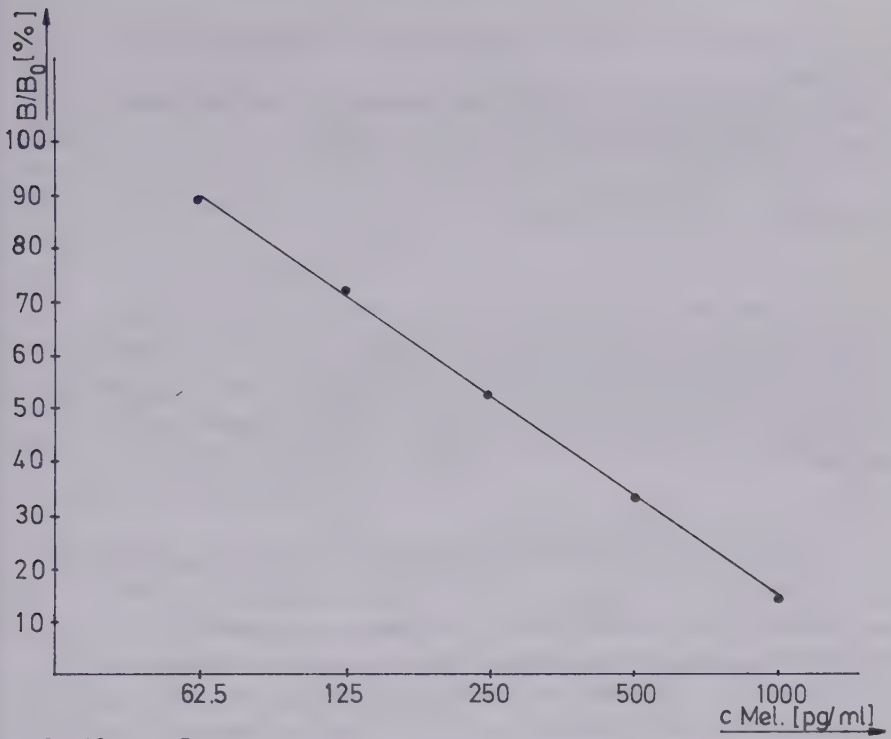

Abbildung 5

Standardkurve zur Bestimmung der Melatoninkonzentration

Berechnungen

Total gebundene Aktivität: $\frac{543}{1091} \times 100 = 49{,}77\ \%$

Standardkurve: (gebundene Aktivität des Standards)

$B\ St_1 : \frac{79}{543} \times 100 = 14{,}55\ \%$

$B\ St_2 : \frac{181}{543} \times 100 = 33{,}33\ \%$

$B\ St_3 : \frac{282}{543} \times 100 = 51{,}93\ \%$

$B\ St_4 : \frac{389}{543} \times 100 = 71{,}64\ \%$

$B\ St_5 : \frac{483}{543} \times 100 = 88{,}95\ \%$

Auf der Standardkurve liest man den Wert für Melatonin ab: 208 pg/ml.
Da der Extrakt in 0,25 ml Salz-Phosphat-Puffer aufgenommen wurde, ist das Ergebnis durch vier zu dividieren.

208 pg/ml : 4 = 52 pg/ml

6.2 Nachtrhythmen

Nachtrhythmen wurden von vier endokrinologisch kranken Kindern, von zwei nicht-endokrinologisch kranken und von fünf Kindern mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsstörungen gemessen.

Endokrinologisch kranke Kinder

Zu dieser Gruppe gehörte ein 16-jähriger Junge (Abbildung 6) mit M. Addison. Er befand sich im Pubertätsstadium P III-IV nach Tanner (Tanner 1962, 1976). Die Höhe der Melatoninspiegel zeigte auffällige Schwankungen. Es wurden Konzentrationen zwischen 43 pg/ml und 357 pg/ml gemessen. Der Patient war während der Blutentnahme wach (23.00 h), die übrige Zeit schlief er.

Nur ein geringer Anstieg der Plasmamelatoninkonzentration wurde bei zwei Mädchen mit Turner- Syndrom beobachtet. Eines der beiden war 14 9/12 Jahre alt und lieferte durchweg niedrige Werte zwischen 22.30 h und 3.30 h (Abbildung 7). Nur zwei Werte konnten exakt angegeben werden, da die übrigen außerhalb des meßbaren Bereichs lagen. Die zweite Patientin mit Turner- Syndrom war 15 9/12 Jahre alt. Bei ihr stiegen die Melatoninspiegel zwischen 21.00 h und 1.30 h stufenförmig auf 130 pg/ml an (Abbildung 7).
Ein ungewöhnliches Ergebnis wurde bei einem acht-jährigen Mädchen mit Minderwuchs unklarer Ursache erzielt (Abbildung 8). Der erste Wert ist mit 271 pg/ml um 22.30 h auffallend hoch. Die Plasmaspiegel fielen dann abrupt ab und zwischen 24.00 h und 5.00 h wurden Werte gemessen, die nur ganz gering um 100 pg/ml schwankten.

Nicht endokrinologisch kranke Kinder

Bei einem 13-jährigen Mädchen, das wegen chronisch-agressiver Hepatitis in der Klinik behandelt wurde, fehlte ein Nachtanstieg des Melatoninspiegels (Abbildung 9). Die Werte waren durchgehend hoch und variierten nur geringfügig. Die Patientin war um 23.00 h wach und schlief während der übrigen Zeit der Untersuchung.

Ein 14 8/12 Jahre altes Mädchen mit Hydrozephalus im Pubertätsstadium B II-III PO nach Tanner, zeigte eine ansteigende Tendenz in ihren Melatoninwerten, solange sie noch wach war (Abbildung 10). Bis 23.30 h stiegen die Spiegel auf 194 pg/ml an. Auf dieser Höhe hielten sie sich bis 1.30 h. Von 24.00 h an schlief die Patientin.

Kinder mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsanomalien

Von diesen fünf endokrinologisch unauffälligen Kindern waren zwei wegen konstitutioneller Entwicklungsverzögerung in der Kinderklinik stationär aufgenommen. Ein Mädchen mit 11 6/12 Jahren, (Pubertätsstadium BI PI) zeigte um 21.00 h einen leichten Anstieg und nach vorübergehendem Absinken einen erneuten Anstieg gegen 23.30 h auf über 150 pg/ml (Abbildung 11). Auf diesem Niveau hielten sich die Melatoninkonzentrationen bis 2.00 h. Die höchsten Nachtwerte wurden bei einem Jungen gemessen, bei dem ebenfalls eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung vorlag. Er war 12 6/12 Jahre alt und er zeigte noch keine Zeichen von sexueller Reifung.
Von 20.30 h bis 22.30 h wurde ein kontinuierlicher Anstieg auf 224 pg/ml beobachtet (Abbildung 11 Nr 8). In der nächsten halben Stunde schnellte dann der Melatoninspiegel sprunghaft in die Höhe und erreichte einen Wert von mehr als 500 pg/ml. Danach fielen die Werte bis auf 240 pg/ml ab und um 1.30 h wurde ein erneuter Gipfel , diesmal nur von 350 pg/ml gemessen. Bei diesem Jungen wurde unabhängig vom Nachtrhythmus noch ein Tageswert für Plasmamelatonin von 33 pg/ml bestimmt.

Die beiden Kinder schliefen während der ganzen Blutentnahmen.

Die drei verbleibenden Nachtrhythmen stammen von Kindern, die an konstitutionellem Minderwuchs litten.
Bei einem vier Jahre alten Jungen (Abbildung 12) konnte nur ein geringer Anstieg um 2.30 h morgens beobachtet werden. Ein zusätzlich gemessener Wert während des Morgens ergab 32 pg/ml.

Einem Mädchen von 10 8/12 Jahren (Abbildung 13) wurde um 22.00 h 152 pg/ml Melatonin im Plasma gemessen. Von 1.00 h bis 5.30 h fiel die Höhe der Plasmaspiegel von Werten zwischen 80 und 90 pg/ml auf solche von knapp über 50 pg/ml. In diesem Fall wurde ein eventuell vorhandener Gipfel zwischen 22.00 h und 1.00 h nicht erfaßt, da zwischen diesem Zeitraum keine Werte gemessen wurden. Ebenso wurde ein möglicherweise vorhandener Anstieg vor 22.00 h nicht verifiziert.

Bei einem 16 4/12 Jahre alten Mädchen (Abbildung 14) stiegen die Melatoninkonzentrationen kontinuierlich an und erreichten um 24.00 h mit 313 pg/ml ihren Gipfel. Danach fielen die Werte rasch wieder ab. Die Patientin schlief während der ganzen Zeit der Probensammlung.

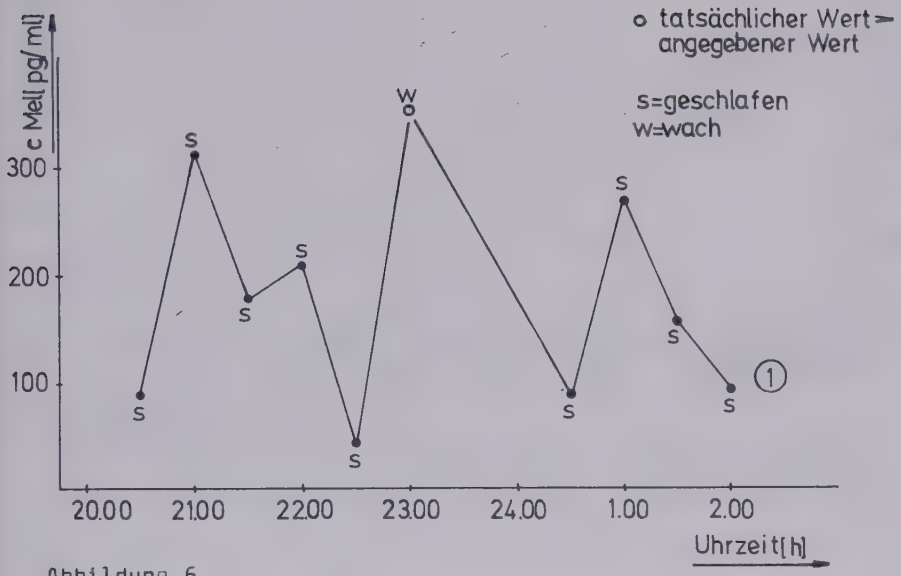

Abbildung 6

Nachtrhythmus eines Patienten mit M. Addison

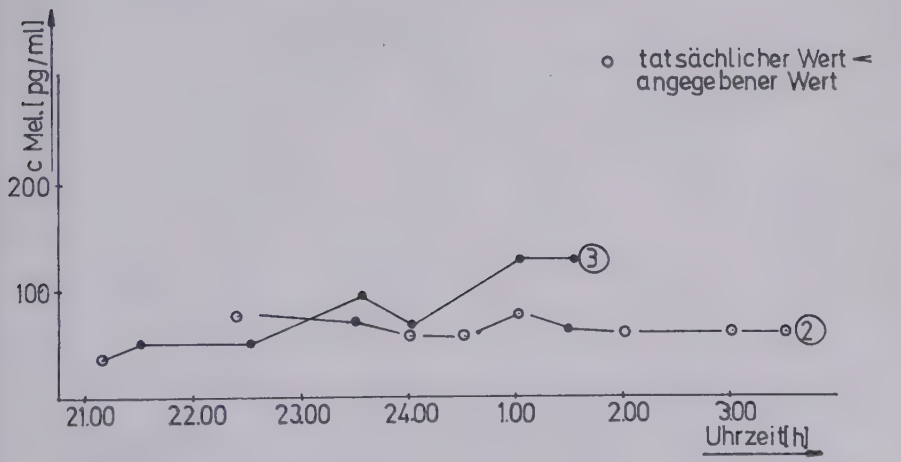

Abbildung 7

Nachtrhythmen von zwei Mädchen mit Turner- Syndrom

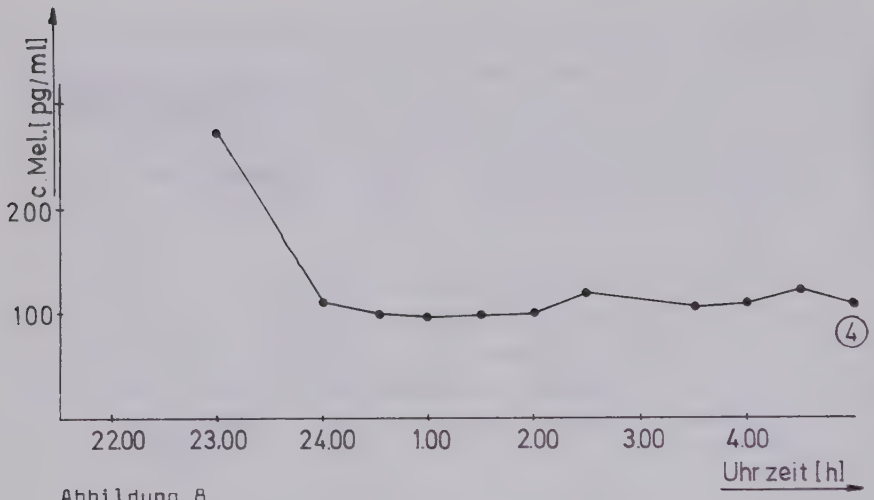

Abbildung 8

Nachtrhythmus eines Patienten mit Minderwuchs unklarer Genese

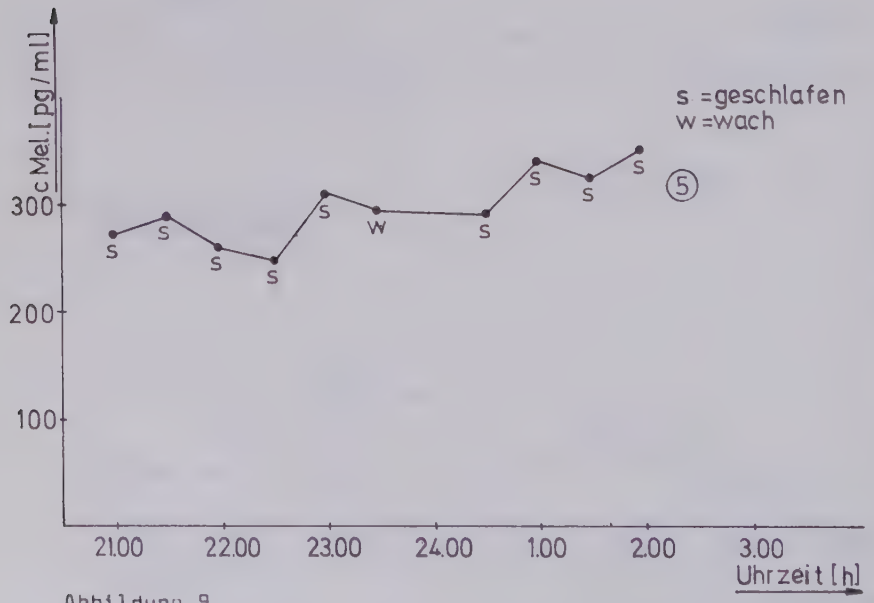

Abbildung 9

Nachtrhythmus eines Patienten mit chronisch-agressiver Hepatitis

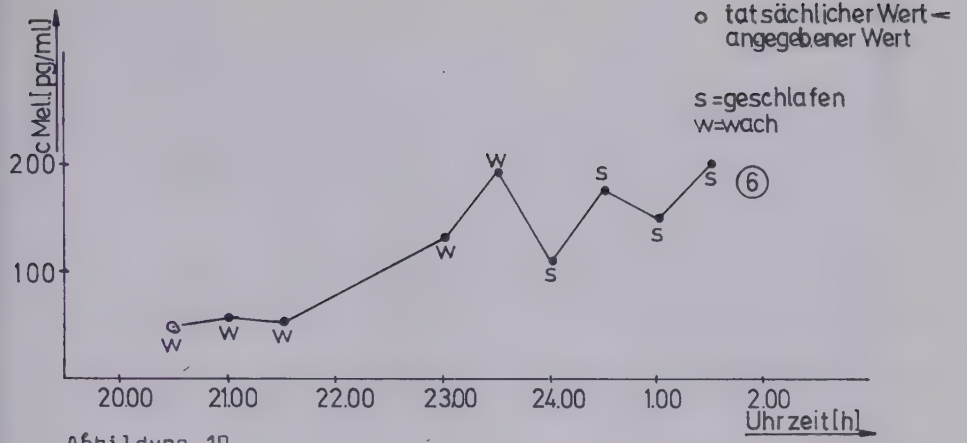

Abbildung 10

Nachtrhythmus eines Mädchens mit Hydrozephalus

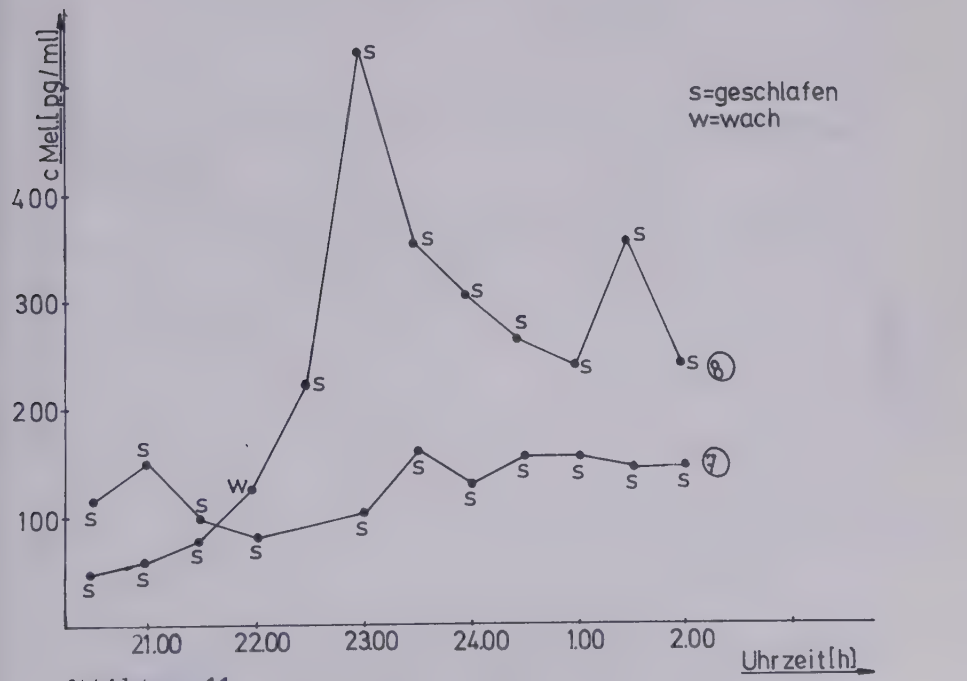

Abbildung 11

Nachtrhythmen von zwei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

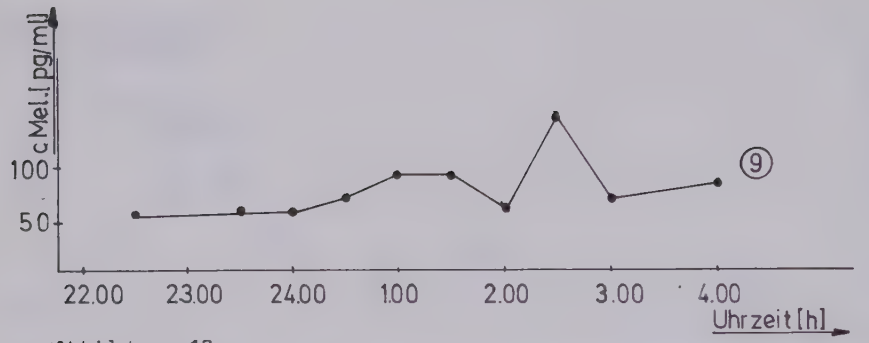

Abbildung 12

Nachtrhythmus eines Jungen mit konstitutionellem Minderwuchs

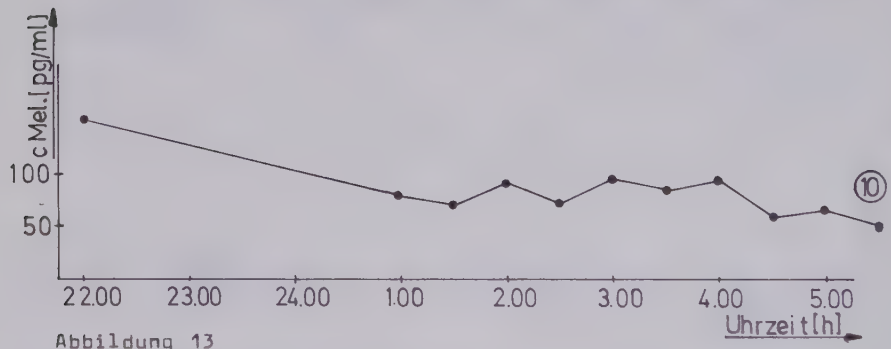

Abbildung 13

Nachtrhythmus eines Mädchens mit konstitutionellem Minderwuchs

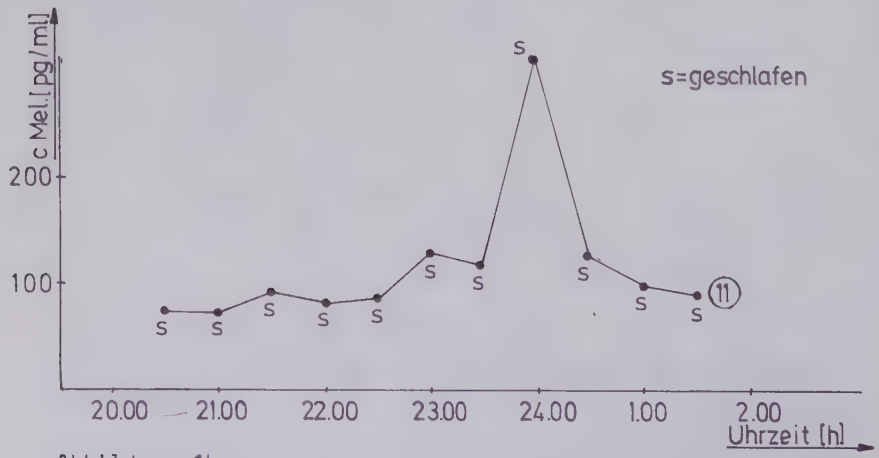

Abbildung 14

Nachtrhythmus eines Mädchens mit konstitutionellem Minderwuchs

Tabelle 4 Zusammenfassung der Plasmamelatoninprofile aus Nachtrhythmen

1. Persönliche Daten der Kinder

Nr.	Geschlecht	Alter	Pubertätsstadium	Diagnose
1	m	16	P III-IV	M. Addison
2	w	14 9/12	B I P I	Turner-Syndrom
3	w	15 9/12	B I P I	Turner-Syndrom
4	w	8	B I P I	Minderwuchs unklarer Genese
5	w	12 11/12	P II	Hepatitis
6	w	14 8/12	B II-III P I	Hydrozephalus
7	w	11 6/12	B I P I	Konst. Entwicklungsverzögerung
8	m	12 6/12	P I	Konst. Entwicklungsverzögerung
9	m	4	p I	Konst. Minderwuchs
10	w	10 8/12	B I P I	Konst. Minderwuchs
11	w	16 4/12	B IV P IV	Konst. Minderwuchs

2. Ermittelte Plasmamelatoninwerte (pg/ml)

Nr.	Uhrzeit																		
	20.00	20.30	21.00	21.30	22.00	22.30	23.00	23.30	24.00	o.30	1.00	1.30	2.00	2.30	3.00	3.30	4.00	4.30	5.00
1	-	88	313	179	210	43	357	-	-	88	273	160	96	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	<78	-	69	<56	<57	<77	63	<60	-	<61	<61	-	-	-
3	-	-	<33	50	-	49	-	94	67	-	129	129	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	271	-	-	110	100	96	98	100	117	-	103	107	120	106
5	-	-	273	288	261	248	311	294	-	290	341	324	352	-	-	-	-	-	-
6	-	<49	55	52	-	-	131	194	111	178	152	202	-	-	-	-	-	-	-
7	-	115	154	98	82	-	105	163	131	155	155	145	148	-	-	-	-	-	-
8	-	49	60	79	126	224	536	357	304	266	240	354	241	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	52	-	57	58	70	92	91	60	146	72	-	83	-	-
10	-	-	-	-	152	-	-	-	-	-	80	70	90	73	95	83	93	60	67
11	-	74	73	94	84	90	131	119	313	129	99	90	-	-	-	-	-	-	-

6.3 Funktionstests

Insulintest

Bei einem vier Jahre alten Mädchen mit Östrogen-produzierendem Tumor war der Melatoninspiegel bei Testbeginn weniger als 30 pg/ml. Nach 15 Minuten war ein deutlicher Anstieg auf 135 pg/ml zu beobachten. 90 Minuten nach Testbeginn wurden noch 62 pg/ml gemessen(Abbildung 15).
Ein achtjähriger Patient mit Minderwuchs bei Wachstumshormonmangel zeigte 45 Minuten nach Insulinapplikation einen gewaltigen Anstieg von 55 pg/ml Ausgangswert auf 470 pg/ml. 15 Minuten danach war der Spiegel auf 320 pg/ml abgefallen (Abbildung 15). Die Tabelle faßt die Ergebnisse zusammen. Auch die Verläufe der Wachstumshormon- und der Cortisolspiegel werden aufgeführt.

Tabelle 5 (Ergebnisse beim Insulintest)

No 12 : Geschlecht: w Alter: 4 Pubertätsstadium: P II H III

Diagnose: Östrogen-produzierender Tumor

Zeit:	0'	15'	45'	60'	90'	120'
Mel.:	30	135			62	
Cort:	25	9,8	15,5	23	22	17
hGH :	10,91	11,93	16,00	14,55	20,37	22,85

No 13 : Geschlecht: m Alter 11 2/12 Pubertätsstadium: P I

Diagnose: Minderwuchs bei Wachstumshormonmangel

Zeit:	0'	30'	45'	60'	90'	120'
Mel.:	55		470	320		
Cort:	27			11,0	12,00	
hGH :	5,38	5,82	1,01		4,07	4,94

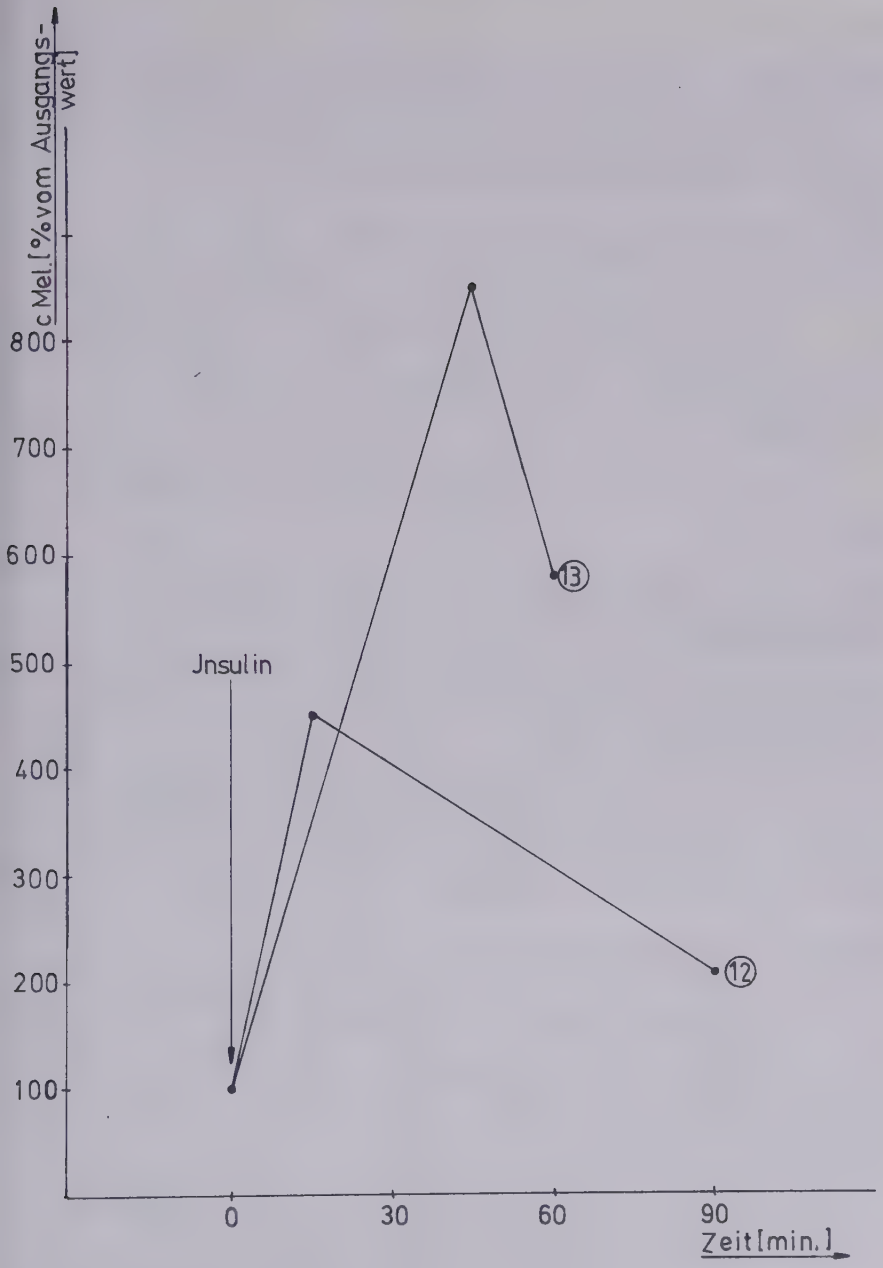

Abbildung 15

Plasmamelatoninprofile von zwei Kindern im Verlauf des Insulin-

ACTH- Test

ACTH hatte in einem gemessenen Fall keinen Einfluß auf die Plasmamelatoninspiegel (Abbildung 16). In der Übersicht sind die genauen Werte für Melatonin und Cortisol, die im Verlauf des Tests gewonnen wurden, aufgeführt.

Tabelle 6 (Ergebnisse beim ACTH- Test)

No 14 : Geschlecht: w Alter 11 6/12 Pub.-Stadium:BIVPIV
Diagnose: Minderwuchs (hGH normal) eutyreote Struma

Zeit:	0'	15'	60'	90'	120'
Mel.:	25	38	26	33	40
Cort:	16,0		40	52	

Arginin- Test

Von einem neunjährigen Jungen, dem 0,5 g Arginin pro kg Körpergewicht verabreicht wurden, sind die Plasma-Melatonin-Konzentrationen gemessen worden. Der Ausgangswert zu Beginn der Untersuchung betrug 0 pg/ml Melatonin, 30 Minuten danach waren es weniger als 24 pg/ml. Nach 60 Minuten wurde ein sprunghafter Anstieg auf über 417 pg/ml festgestellt. Genau so sprunghaft wie der Anstieg war auch der nachfolgende Abfall auf einen Wert kleiner als 37 pg/ml 90 Minuten nach Anfang der Studie. Die nachstehende Tabelle zeigt die Plasmaspiegel für Melatonin und Cortisol.

Tabelle 7 (Erbebnisse beim Arginin- Test)

No 15 : Geschlecht: m Alter 9 1/12 Pub.-Stadium: P I
Diagnose: Minderwuchs (hGH normal)

Zeit:	0'	30'	60'	90'	120'
Mel.:	0	<24	>417	<37	<21
hGH :	14,55	11,05	21.82	8,73	3,78

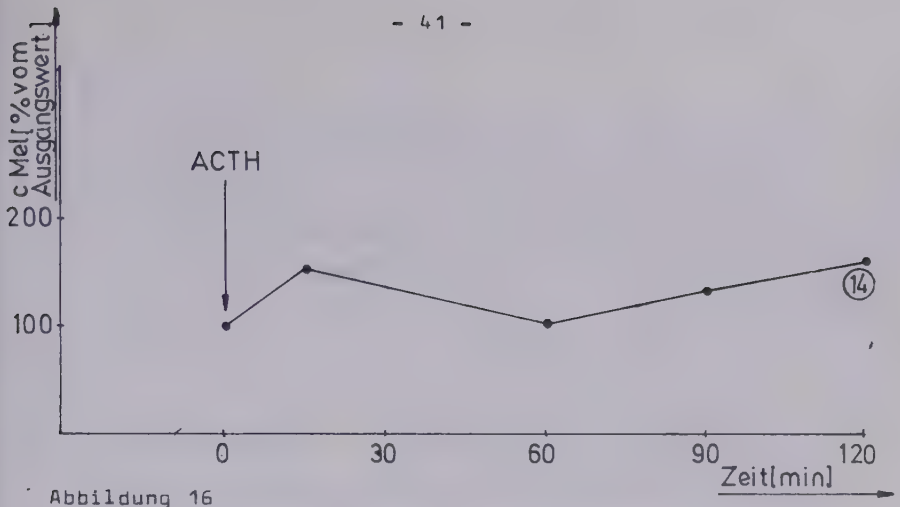

Abbildung 16

Plasmamelatoninprofil eines Mädchens im Verlauf des ACTH- Tests

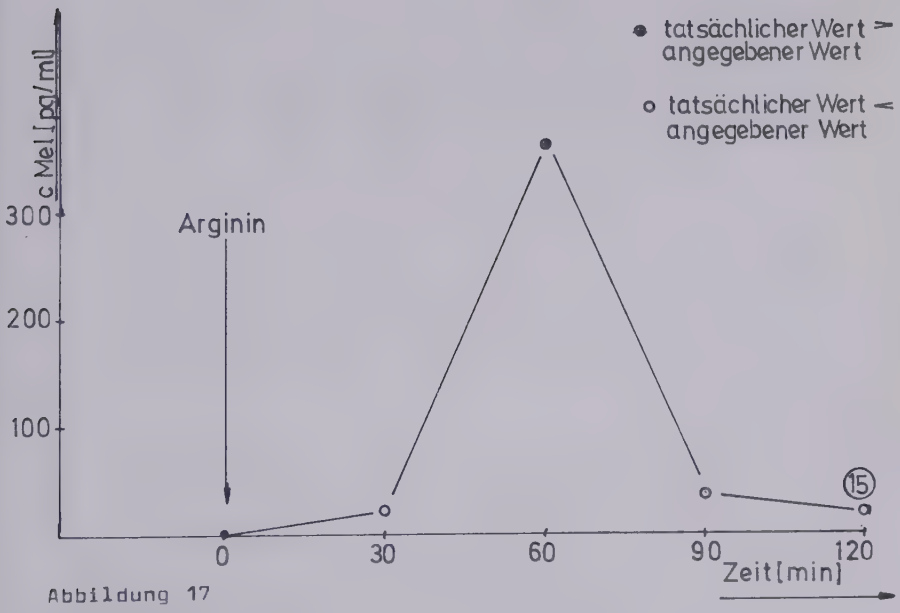

Abbildung 17

Plasmamelatoninprofil eines Jungen im Verlauf des Arginin- Tests

LH-RH- Test

Die Plasmamelatoninspiegel von zwei Jungen wurden nach Gabe von LH- Releasing- Hormon gemessen. Bei keinem der beiden konnte eine Änderung der Plasmamelatoninspiegel beobachtet werden(Abbildung 18). LH- Releasing- Hormon hat bei diesen Kindern die Melatoninsekretion nicht beeinflußt. Die Veränderungen der Werte von LH und FSH, und gemessene Melatoninwerte werden nachfolgend tabelliert.

Tabelle 8 (Ergebnisse beim LH-RH-Test)

No 16 : Geschlecht: m Alter 11 5/12 Pub.-Stadium: P I

Diagnose: Hypogonadismus

Zeit:	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
Mel.:	30	49		39	28	31	31
LH :	6,0	6,8	5,3	6,4	6,0	5,0	5,3
FSH :	5,8	8,2	5,4	5,2	6,3	5,3	5,6

No 17 : Geschlecht: m Alter 13 4/12 Pub.-Stadium: P III

Diagnose: Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Zeit:	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
Mel.:	31	44		37	60	27	35
LH :	7,6	20,0	29,0	28,0	19,0	17,5	12,5
FSH :	10,0	10,0	10,0	15,0	12,5	14	10,5

Combi- Test

Ein fünfjähriger Junge, bei dem der Combi- Test durchgeführt wurde, zeigte 60 Minuten nach Testbeginn einen diskreten Anstieg auf 91 pg/ml Serummelatonin. Die Konzentration hielt sich auf dieser Höhe für weitere 30 Minuten und fiel dann auf den Ausgangswert zurück.
Ein anderer männlicher, knapp 13-jähriger Patient hatte bei Testbeginn den auffallend hohen Wert von 143 pg/ml. 30 Minuten später wurde ein Gipfel von 642 pg/ml erreicht. Am Ende der Untersuchung lag der Serummelatoninspiegel noch bei 85 pg/ml. Schließlich wurde aus dieser Gruppe noch ein elfjähriger Junge gemessen, bei dem sämtliche Werte unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

Tabelle 9 (Ergebnisse beim Combi-Test)

No 18 : Geschlecht:m Alter: 5 Pub.-Stadium: P I
Diagnose: Minderwuchs bei Wachstumshormonmangel

Zeit:	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
Mel.:	32	32	43		91	96	33
hGH :	1,16			1,30	1,33	2,45	
TSH:	2,0	12,0	11,5	16,0	16,5	18,0	16,0

No 19 : Geschlecht: m Alter 12 7/12 Pub.-Stadium P I
Diagnose: Konstitutioneller Minderwuchs

Zeit:	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
Mel.:	143	152	642				85
hGH :	1,6			4,65	8,43		5,52
TSH :	1,9	11,0	14,0	14,5	10,5	7,2	7,6

No 20 : Geschlecht: m Alter 11 4/12 Pub.-Stadium: P II
Diagnose: Konstitutioneller Minderwuchs

Zeit:	0'	10'	20'	30'	60'	90'	120'
Mel.:	47		39		46	60	
hGH :	2,10			1,45	6,25		
TSH :	0,8	4,5	4,6	4,5	4,0	3,3	2,4

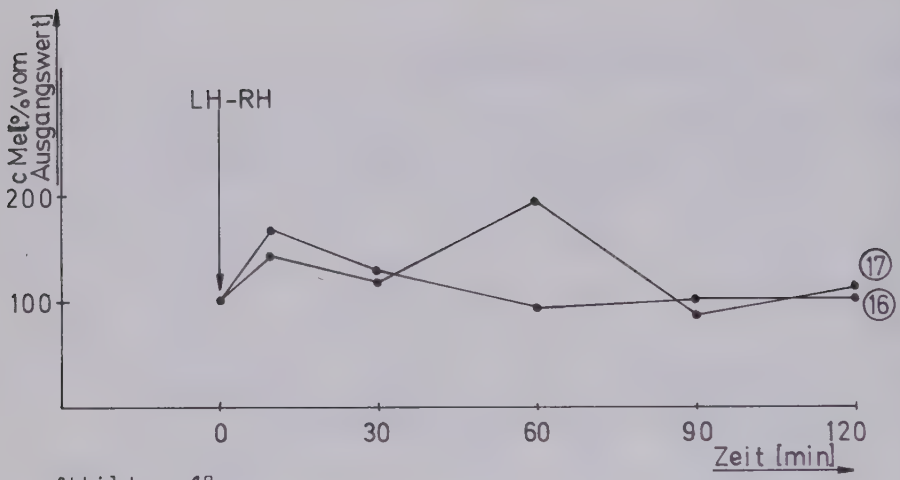

Abbildung 18

Plasmamelatoninprofile von zwei Jungen im Verlauf des LH-RH-Tests

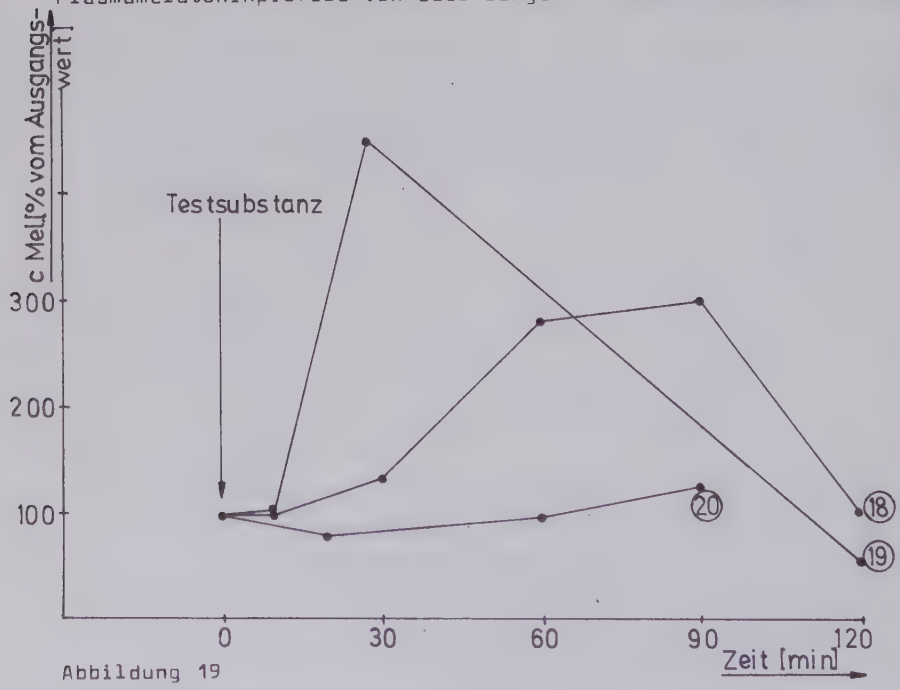

Abbildung 19

Plasmamelatoninprofile von drei Jungen im Verlauf des Combi-Tests

6.4 Einzelmessungen

Weiße Kinder

Es wurden die Plasmamelatoninkonzentrationen von 39 endokrinologisch kranken Kindern, von 16 nicht- endokrinologisch kranken und von 20 Kindern mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsanomalien gemessen.

Endokrinologisch kranke Kinder

In Tabelle 10 sind die Kinder nach ansteigendem Lebensalter aufgeführt. Es wurde jeweils das Pubertätsstadium, die Diagnose und der gemessene Plasmamelatoninwert angegeben.
Die Probengewinnung in den unterschiedlichen Zeiträumen wurde berücksichtigt.
Abbildung 20 zeigt die Plasmamelatoninkonzentration als Funktion des Lebensalters, Abbildung 21 als Funktion des Pubertätsstadiums.

Bei einem knapp 14- jährigen Jungen mit Hodenatrophie wurde der weit über dem Durchschnitt liegende Wert von 114 pg/ml Melatonin gemessen.
Ebenfalls auffallend hoch war mit 118 pg/ml der Plasmamelatoninspiegel bei einem fast 17 Jahre alten Jungen mit Diabetes mellitus.
In zwei weiteren Kindern mit Diabetes mellitus wurden unauffällige Werte gefunden. Mit 63 pg/ml war der Plasmamelatoninwert erhöht bei einem 15- jährigen Mädchen mit primärer Amenorrhoe bei Testosteronüberproduktion.

Kein Melatonin war nachweisbar in zwei Kindern mit Chromosomenanomalien. Es handelte sich um ein Mädchen mit Trisomie 21 und einen Patienten mit Turner- Syndrom. Ebenfalls kein Melatonin wurde in einem knapp 12 Jahre alten Mädchen mit hypophysärem Minderwuchs und in einem 12- jährigen Mädchen mit Hypothyreose gefunden.

Tabelle 10

Melatoninkonzentration von endokrinologisch erkrankten Kindern

(n = 39)

No	Alter	Geschlecht	Pub.-Stadium	Diagnose	PMK gem. zw.9-11.00 h	11-13.00
21	1/12	m	P I	Hypothyreose	37	
22	4/12	w	P I	Struma		27
12	4	w	P II-III	E_2- Tumor	30	
23	4 5/12	w	B I P I	Trisomie 21		0
18	5	m	P I	hypoph. Minderwuchs	31	
24	5 5/12	w	B I P I	AGS		35
25	6 6/12	m	P I	AGS	35	
26	7	w	B I P I	Athyreose		33
27	7 7/12	m	P I	AGS	20	
28	7 7/12	w	B I P I	Diab.mel.	20	
29	7 6/12	w	B I P I	Strumektomie	19	
30	8 8/12	w	P I B I	Hypoph. Minderwuchs		53
31	9 6/12	w	P II	Pub. praecox		21
32	10 3/12	m	P I	hypoph. Minderwuchs		25
33	10 7/12	m	P I	hypoph. Minderwuchs	34	
34	10 9/12	m	P I	Hypothyreose	36	
12	11 2/12	m	P I	hypoph. Minderwuchs	53	
16	11 5/12	m	P I	Hypogonadismus	30	
35	11 8/12	m	P III	Turner-Syndrom	0	
36	11 10/12	w	P I B I	hypoph. Minderwuchs	0	
37	12	w	P III-IV	AGS	30	
38	12	w	P I B I	Hypothyreose	0	
39	12 2/12	m	P III	AGS	53	
40	12 7/12	w	P IV-V	Athyreose	23	
41	12 10/12	m	P II	hypoph. Minderwuchs	42	
42	13 9/12	w	P II	AGS		48
43	13 9/12	m	P II	Hodenatrophie	114	
44	14 2/12	m	P III	hypoph. Minderwuchs	40	
45	14 9/12	w	B III P III	AGS	33	
46	14 9/12	w	B IV P IV	hypoph. Minderwuchs	19	

Fortsetzung von Tabelle 10

No	Alter	Geschlecht	Pub.-Stadium	Diagnose	zw. 9-11.00 h	11-13.00 h
47	15	w	P IV B IV	prim. Amen.	63	
48	15 2/12	m	P IV	Hypothyreose		24
49	15 7/12	m	P IV	M. Cushing	19	
50	15 7/12	w	P IV	hypoph. Minderwuchs	62	
51	16 2/12	m	P V	AGS		56
52	16 7/12	m	P V	Diab. mel.	33	
53	16 9/12	m	P V	Diab. mel.	118	
54	17	m	P V	Hypogonadismus	23	
55	17 4/12	m	P V	Hypothyreose	20	

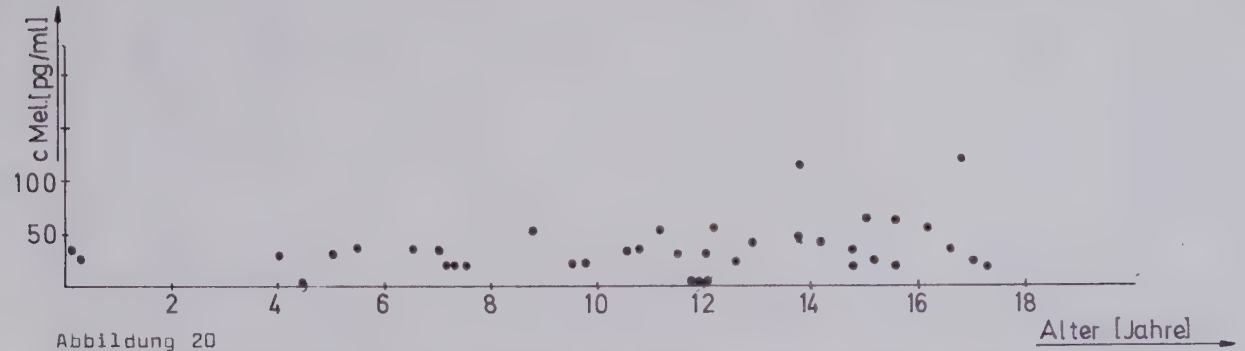

Abbildung 20

Plasmamelatoninkonzentration von endokrinologisch erkrankten Kindern als Funktion des Lebensalters (n=39)

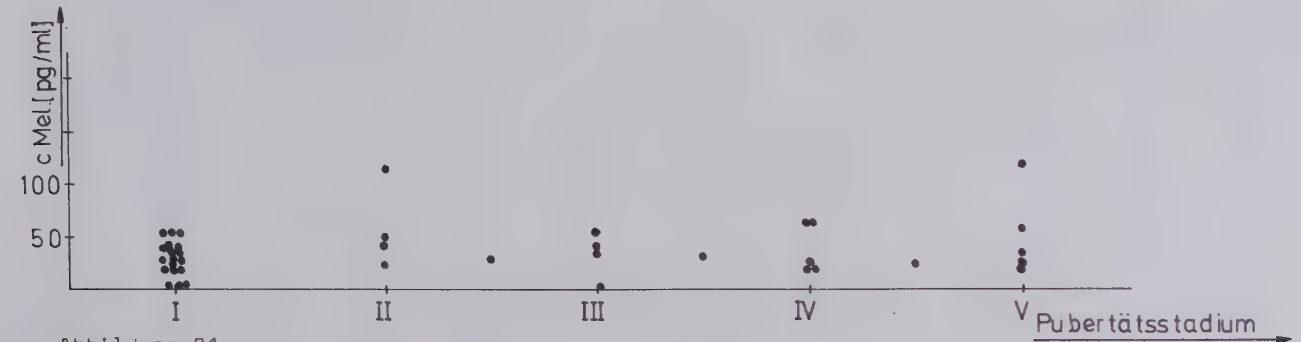

Abbildung 21

Plasmamelatoninkonzentration von endokrinologisch erkrankten Kindern als Funktion des Pubertätsstadiums (n=39)

Der Mittelwert der Plasmamelatoninkonzentrationen ergab bei den Kindern, von denen das Blut zwischen 11.00 h und 13.00 h abgenommen wurde, 32,2 pg/ml bei einer relativen Standardabweichung von 16,9. In der Gruppe, in der die Blutentnahme morgens zwischen 9.00 h und 11.00 h erfolgte, betrug der Mittelwert 35,8 pg/ml, die Standardabweichung betrug 27,3. Sieht man von der Aufteilung in die unterschiedlichen Zeiträume ab so erhält man, da kein statistisch signifikanter Unterschied in den gefundenen Werten besteht, den Mittelwert von 34,9 pg/ml mit einer Standardabweichung von 24,9.

Bei zehn Kindern mit hypophysärem Minderwuchs wurden Werte zwischen 0 und 62 pg/ml Plasmamelatonin gemessen. Der Mittelwert ergab 35,9 pg/ml, die Standardabweichung 18,4.

Von acht Kindern mit Adrenogenitalem Syndrom bewegten sich die Plasmamelatoninspiegel zwischen 20 und 56 pg/ml. Der Mittelwert betrug 38,8 pg/ml bei einer Standardabweichung von 12,4.

Bei sieben Kindern mit Hypothyreose bzw. Athyreose wurden Werte zwischen 0 und 37 pg/ml gefunden, wobei sich ein Mittelwert von 24,7 pg/ml mit der relativen Standardabweichung von 12,8 ergab.
Der Vergleich der Mittelwerte der endokrinologisch kranken Kinder ohne Unterfunktion der Schilddrüse und der Kinder mit Hypothyreose bzw. Athyreose zeigt einen statistisch nicht signifikanten Unterschied.

Nicht endokrinologisch kranke Kinder

Tabelle 11 zeigt die Plasmamelatoninspiegel nach ansteigendem Lebensalter.
In Abbildung 22 und 23 sind die Plasmamelatoninspiegel in Abhängigkeit des Lebensalters und Pubertätsstadiums dargestellt.

Tabelle 11
Melatoninkonzentration von nicht endokrinologisch erkrankten Kindern (n=16)

No	Alter	Geschlecht	Pub.-Stadium	Diagnose	zw.9.00-11.00h	11.00-13
56	2/12	m	B I	Obstipation	30	
57	2/12	w	B I P I	zerebrale Anfälle	36	
58	3 4/12	w	B I P I	zerebrale Anfälle	21	
59	4 8/12	w	B I P I	VSD	64	
60	8 8/12	m	B I	ALL	42	
61	9 6/12	w	B I P I	Astrozytom	0	
62	10 5/12	w	B I P I	Schwerhörigkeit		33
63	10 8/12	w	B I P I	Purpura Schö.-He.		24
64	10 10/12	w	B I P I	keine Diagnose	49	
65	12 8/12	w	B II	Magenatonie	31	
66	13	m	P III	keine Diagnose	0	
67	13 3/12	w	B III P I	zerebrale Anfälle	23	
68	14 5/12	w	B IV P IV	arter. Hypertonie	27	
69	15 5/12	m	P IV	zerebrale Anfälle	23	
70	15 9/12	w	P IV	keine Diagnose	22	
71	17	m	P V	Leberkarzinom	31	

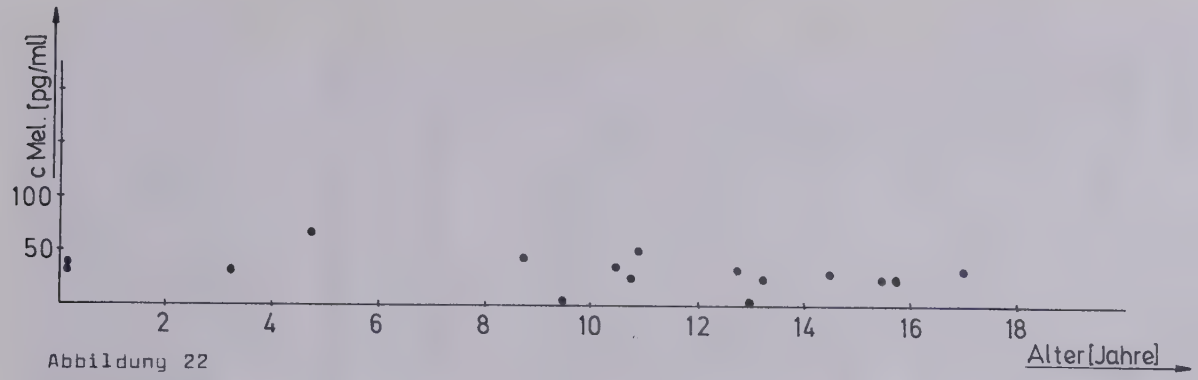

Abbildung 22

Plasmamelatoninkonzentration von nicht endokrinologisch kranken Kindern (n=16) als Funktion des Lebensalters

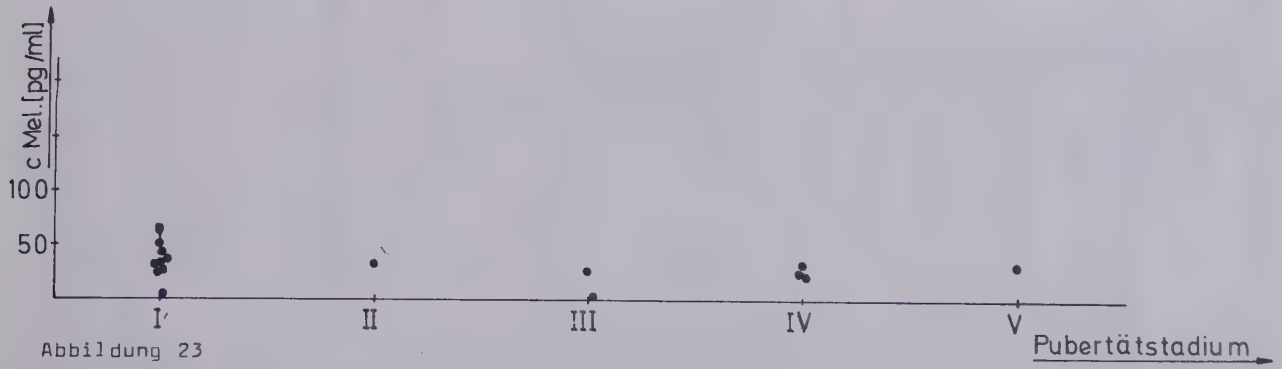

Abbildung 23

Plasmamelatoninkonzentration von nicht endokrinologisch kranken Kindern (n=16) als Funktion des Pubertätsstadiums

Bei einem Mädchen mit Astrozytom und einem Jungen, bei dem keine Diagnose gestellt wurde, war kein Melatonin nachweisbar. Bei einer Patientin mit Ventrikelseptumdefekt wurde der Wert von 64,0 pg/ml gefunden. Der Mittelwert in dieser Gruppe betrug 28,5 pg/ml, die Standardabweichung ergab 15,8.
Der Durchschnittswert von vier Kindern mit zerebralen Anfällen betrug 25,8 pg/ml.

Kinder mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsstörungen

Eine Übersicht über diese Gruppe gibt Tabelle 12

Tabelle 12

No	Alter	Geschlecht	Pub.-Stadium	Diagnose	9.00-11.00h	11.00-1
9	4	m	P I	konst. Min-	32	
72	4 8/12	m	P I	derwuchs		24
15	9 1/12	m	P I	konst. Min- derwuchs	0	
73	10	w	P I B I	Adipositas	30	
74	10 5/12	m	P I	Adipositas	18	
75	10 8/12	w	B I P I	konst. Min- derwuchs	33	
20	11 4/12	m	P II	konst. Minder- wuchs	47	
14	11 6/12	w	B IV P IV	konst. Minder- wuchs	25	
76	12 5/12	m	P I	konst. Entwick- lungsverzög.	29	
8	12 6/12	m	P I	konst. Entwick- lungsverzög.	33	
19	12 7/12	m	P I	konst. Minder- wuchs	143	
77	13	w	P III	konst. Minder- wuchs	54	
17	13 4/12	m	P III	konst. Entwick- lungsverzög.	31	
78	13 7/12	w	B V P V	Adipositas	21	
79	13 7/12	w	B V P V	konst. Groß- wuchs	39	

Fortsetzung von Tabelle 12

80	13 8/12	m	P IV	konst. Minderwuchs	54	
81	14	m	P IV	konst. Minderwuchs	40	
82	14	w B IV	P IV	konst. Großwuchs	37	
83	15 9/12	w	P IV	konst. Großwuchs		29
84	16 3/12	m	P II	konst. Minderwuchs	25	

Zwei Kinder mit konstitutionellem Minderwuchs zeigen auffallende Werte. Bei einem Jungen wurde kein Melatonin, bei einem anderen Jungen 143 pg/ml Plasmamelatonin gefunden. Der durchschnittliche Plasmamelatoninwert ergab bei elf Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs 43,4 pg/ml, bei den drei Kindern mit konstitutionellem Großwuchs 35 pg/ml, bei den drei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung 31 pg/ml, bei drei Kindern mit Adipositas 23 pg/ml.

Ein statistischer Vergleich ist wegen der geringen Zahl an Stichproben nicht möglich.

Insgesamt ergab sich aus den 20 Kindern ein Mittelwert von 37,2 pg/ml und die Standardabweichung betrug 27,8.
In Abbildung 24 und 25 sind die Plasmamelatoninspiegel als Funktion des Lebensalters und des Pubertätsstadiums aufgetragen.
Die Unterschiede in den Mittelwerten der drei Gruppen sind statistisch nicht signifikant.

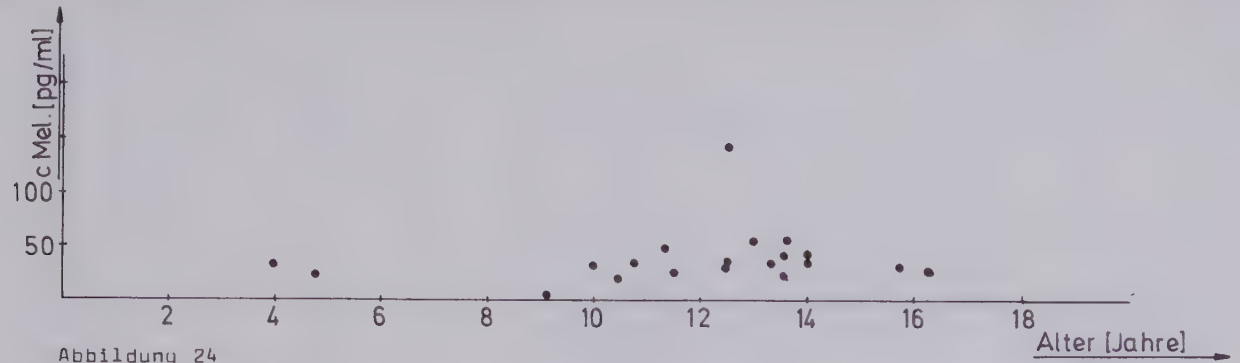

Abbildung 24

Plasmamelatoninkonzentration von Kindern (n=20) mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsanomalien als Funktion des Lebensalters

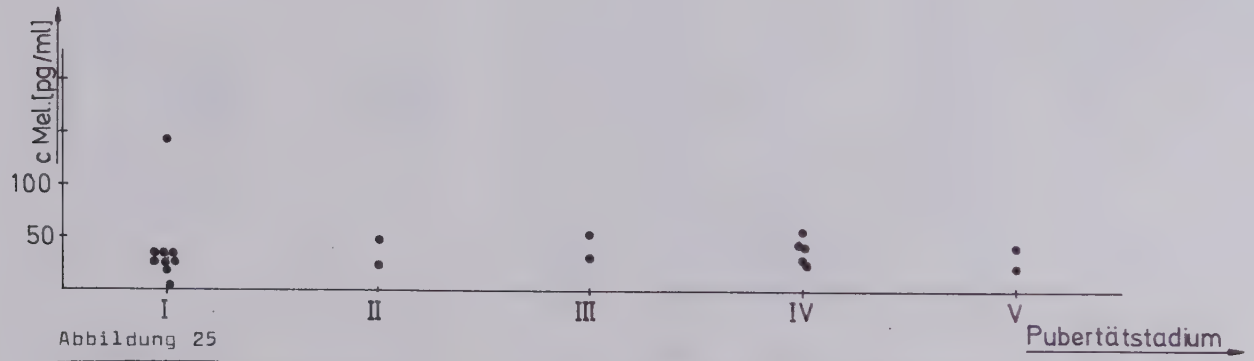

Abbildung 25

Plasmamelatoninkonzentration von Kindern (n=20) mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsanomalien als Funktion des Pubertätsstadiums

Afrikanische Kinder

Von den 32 afrikanischen Kindern waren 13 Jungen und 19 Mädchen. Bei allen wurde das Blut morgens zwischen 9.00 h und 11.00 h abgenommen. Da die Kinder nicht als Patienten ins Krankenhaus kamen, sondern für die Studie einbestellt wurden, kann man davon ausgehen, daß es sich um ein gesundes Kollektiv handelt. Die Kinder wurden in Pubertätsstadien eingeteilt, wobei der Stadieneinteilung die Kriterien von Tanner zugrunde gelegt wurden. In Tabelle 13 sind die Daten der Kinder einschließlich der gemessenen Serummelatoninwerte vorgestellt.

Tabelle 13
Plasmamelatoninkonzentration von afrikanischen Kindern

No	Alter	G.	Pub.-Stadium	Melatoninspiegel (pg/ml)
1	9	m	P I	80
2	9	w	B I	133
3	10	m	P I	189
4	10	m	P I	125
5	10	m	P I	183
6	11	m	P I	112
7	11	m	P I	43
8	11	w	B II-III	514
9	11	w	B II-III	100
10	12	m	P II	106
11	12	m	P II	81
12	12	w	B II	101
13	14	m	P III	81
14	14	m	P III	106
15	14	w	B III-IV	70
16	15	m	P II-III	46
17	15	m	P IV-V	103
18	15	w	B IV	63
19	15	w	B V	47
20	15	w	B IV-V	223
21	15	w	B III-IV	91
22	15	w	B IV-V	93
23	16	m	P III	75
24	16	w	B IV	45
25	16	w	B IV	131
26	16	w	B III-IV	78
27	16	w	B III-IV	56
28	17	w	B IV	41
29	17	w	B IV-V	38
30	18	w	B IV-V	25
31	18	w	B IV-V	347
32	19	w	B IV-V	46

Der höchste Wert, gemessen in einem elfjährigen Mädchen, betrug 514 pg/ml Serummelatonin. Den niedrigsten Spiegel hatte ein achtzehnjähriges Mädchen mit 25 pg/ml Melatonin. Der Mittelwert aus sämtlichen Proben betrug 111,6 pg/ml und die Standardabweichung war 97,6. In Abbildung 26 sind die Serummelatoninspiegel zusammen für Jungen und Mädchen gegen das Alter in Lebensjahren aufgetragen. In der Abbildung 27 wurden die Melatoninspiegel als Funktion des Pubertätsstadiums aufgetragen.

Es wurde der Mittelwert der afrikanischen Kinder mit dem der europäischen Kinder insgesamt und den Mittelwerten der drei Gruppen verglichen. Die Plasmamelatoninkonzentration der afrikanischen Kinder ergaben statistisch signifikant höhere Werte (Irrtumswahrscheinlichkeit 1%).

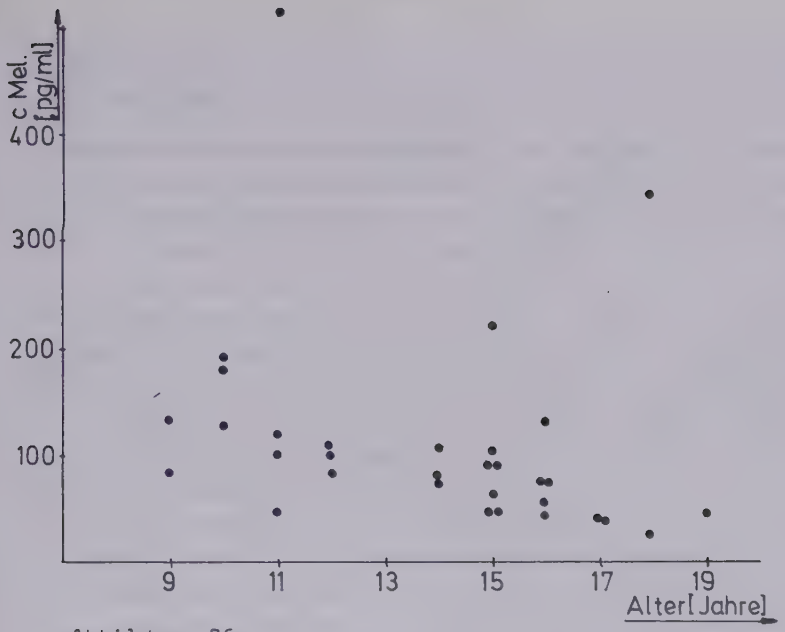

Abbildung 26

Plasmamelatoninspiegel von afrikanischen Kindern als Funktion des Lebensalters

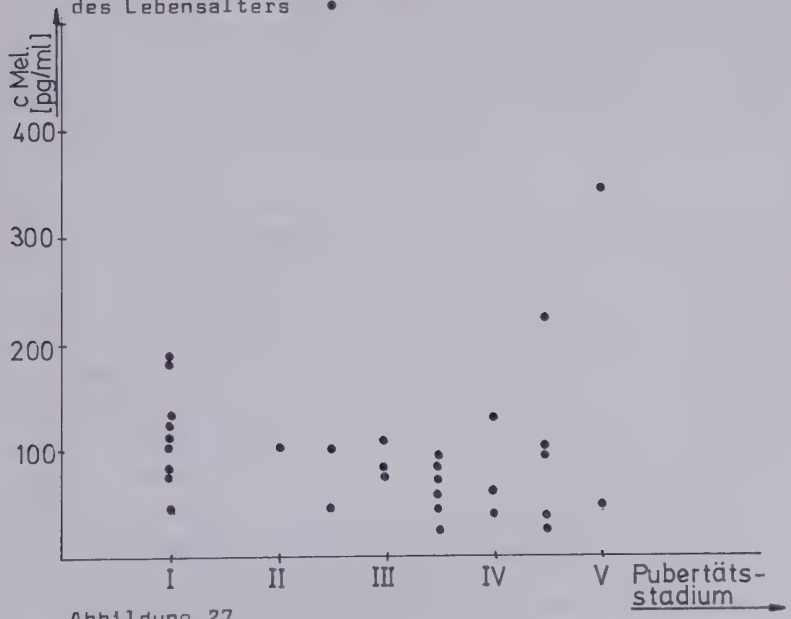

Abbildung 27

Plasmamelatoninspiegel von afrikanischen Kindern als Funktion des Pubertätsstadiums

7 D I S K U S S I O N

Der weitaus überwiegende Teil der Arbeit über die Zirbeldrüse wurde auf tierexperimentellem Gebiet getan. Bevorzugte Tiere waren Hamster, Ratten, Mäuse, aber auch Schafe und Rinder. Nur wenige Arbeiten beschäftigten sich mit der menschlichen Glandula pinealis. Unbestritten bleibt die Bedeutung der Tierexperimente - nicht zuletzt wegen der leichteren Zugänglichkeit - auf deren Grundlage oft erst eine gezielte Forschung am Menschen möglich wird. Bei der Übertragung von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen muß man sich aber größte Zurückhaltung auferlegen. Dies ist nicht nur erforderlich wegen artspezifischer Unterschiede, sondern auch wegen der Tendenz des vor allem im Industriezeitalter lebende Menschen, sich der Natur immer mehr zu entfremden.
So war bis zum Jahre 1854, als der nach Amerika ausgewanderte deutsche Uhrmacher H. Goebel die erste praktisch brauchbare Glühlampe erfand, die Sonne als einzig universelle Lichtquelle für die Aufrechterhaltung der Licht- Dunkel- Periodik verantwortlich. Heute ist der Mensch von diesem Naturgesetz insofern nicht mehr berührt, als er nur den elektrischen Lichtschalter betätigen muß, um sich die Nacht zum Tag zu machen. Gerade diese Tatsache ist eminent wichtig und zu berücksichtigen, will man sich mit der menschlichen Zirbeldrüse beschäftigen.
Der Serummelatoninspiegel wurde von Kindern gemessen, die in der Zeit zwischen Oktober 1979 und Januar 1981 an der Kinderklinik der Universität Tübingen behandelt wurden. Von elf Kindern wurden Nachtrhythmen bestimmt. Die Seren zweier Kinder wurden im Verlauf des Insulintests gewonnen, zweier weiterer Kinder beim LH-RH- Test und von je einem Kind beim ACTH-Test und beim Arginin- Test. Bei drei Kindern wurde der Combi- Test durchgeführt, in dessen Verlauf Blut für Serummelatoninspiegelbestimmung abgenommen wurde.
Bei 75 europäischen Kindern, von denen 39 endokrinologisch erkrankt waren, 16 an nicht-endokrinologischen Krankheiten litten und 20 wegen nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungs-

anomalien in Behandlung waren, wurden Einzelproben untersucht. Die Blutentnahme erfolgte vorwiegend in den Morgenstunden.

Schließlich wurden die Serummelatoninspiegel bei 32 afrikanischen Kindern aus Botswana gemessen, wobei die Blutentnahme einheitlich zwischen 9.00 h und 11.00 h vormittags erfolgte.

7.1 Nachtrhythmen

Pelham und seine Mitarbeiter (Pelham et al. 1973) fanden für eine "Melatonin like substance" im menschlichen Plasma die höchsten Werte um 3.00 h nachts. Smith (Smith et al. 1977) untersuchte 24- Stunden- Rhythmen von fünf männlichen Probanden, deren Alter zwischen 25 und 45 Jahren lag. Die Untersuchungen wurden im November und Dezember durchgeführt. Zur vierstündlichen Probenentnahme wurden die Probanden in einem dunklen Raum geweckt. Die Bestimmung erfolgte mit dem von Arendt beschriebenen RIA. Die Autoren fanden eine Tag- Nacht-Rhythmik mit dem höchsten Wert bei 78 $\pm$ 13 pg/ml während der Nacht um 2.00 h und dem niedrigsten Wert um 14.00 h bei 20 $\pm$ 3 pg/ml. Frith und Mitarbeiter (Frith et al. 1977) fanden bei sechs untersuchten Personen Tageswerte von weniger als 20 pg/ml. Nachts wurde ein Anstieg auf das vier- bis fünffache festgestellt. Die Autoren teilen nichts über den Gesundheitszustand ihrer Probanden mit. Weinberg und Mitarbeiter (Weinberg et al. 1979) untersuchten fünf junge erwachsene Männer (Medizinstudenten) über eine Periode von 24 Stunden, einmal unter strenger Bettruhe und Dunkelheit zwischen 23.00 h und 7.00 h, das andere Mal bei normaler Aktivität und selbstbestimmter Schlafenszeit. Sie sammelten in zwanzigminütigen Intervallen Blutproben und fanden eine tageszeitliche Rhythmik der Sekretion. Sie berichten zwar von erhöhten Serummelatoninspiegeln, aber doch nicht ausschließlich während der Nacht. Bei einigen der Probanden fanden sich auch bei Tag sehr hohe Melatoninkonzentrationen. So wurden bei Tag Spitzenwerte von etwa 700 pg/ml und bei Nacht sogar von 900 pg/ml gemessen. Als Bestimmungsmethode bedienten sie sich des von

Rollag und Niswender (Rollag, Niswender 1976) beschriebenen RIA. Der Nachtanstieg erfolgte bei einigen Probanden sofort nach Abschalten des Lichts, bei anderen verstrichen erst einige Stunden, ehe die Serummelatoninspiegel anstiegen.
Arendt (Arendt et al. 1977) untersuchte 24- Stunden- Rhythmen von drei Männern und drei Frauen. Die Frauen wurden im August in der frühen bis späten Phase des Menstruationszyklus untersucht, die Männer im Februar. Von 23.00 h bis 7.00 h schliefen die Probanden und im Zimmer herrschte Dunkelheit. Die übrige Zeit war es hell und die Personen konnten sich frei bewegen. Das Blut wurde in ein- bzw. zweistündigem Abstand abgenommen. Die Untersucher fanden die höchsten Werte bei Nacht (140 $\pm$ 11 pg/ml bei Männern und 130 $\pm$ 7 pg/ml bei den Frauen) und niedrige Werte tagsüber. Die Konzentration an Serummelatonin begann noch vor der Dunkelheit anzusteigen und fiel vor Tagesbeginn ab.

Kennaway und Mitarbeiter berichten ebenfalls über nächtliche Melatoninanstiege bei zwei Männern und drei Frauen (Kennaway et al. 1977).
Smith und Mitarbeiter (Smith et al. 1979) untersuchten die Serummelatoninspiegel bei 26 Personen verschiedener Altersgruppen. Die Blutproben wurden zwischen 2.00 h und 3.00 h nachts entnommen. Die Autoren teilen nicht mit, ob es während der Blutentnahme hell oder dunkel war. Die Melatoninkonzentrationen waren bei den 24 bis 35- Jährigen mit 132 $\pm$ 33 pg/ml recht hoch und bewegten sich dann mit ansteigendem Lebensalter nach unten. In der Altersgruppe von 55 bis 64 Jahren betrugen die Serummelatoninspiegel noch 30 $\pm$ 10 pg/ml.

Die in den bisher zitierten Arbeiten beschriebenen nächtlichen Anstiege der Serummelatoninkonzentrationen wurde auch von anderen Laboratorien bestätigt (Vaugham 1976, 1978, Wetterberg 1979).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gemachten Untersuchungen bestätigen die Tendenz eines nächtlichen Melatoninanstiegs in den meisten Fällen. Es muß aber berücksichtigt werden, daß die

zuletzt angeführten Ergebnisse an gesunden, freiwilligen Probanden gewonnen wurden, die an der Kinderklinik der Universität Tübingen untersuchten Kinder dagegen krank waren.

Kein Anstieg der Plasmamelatoninspiegel bei Nacht konnte bei einem dreizehnjährigen Mädchen mit chronisch-aggressiver Hepatitis gefunden werden. Dafür waren die Werte durchgehend hoch und bewegten sich auf einem plateauartigen Niveau. Möglicherweise gibt die Funktion der Leber im Metabolismus von Melatonin eine Erklärung für diese Erscheinung. Melatonin wird gewöhnlich in der Leber zu 6-Hydroxymelatonin hydroxyliert und dann zum Sulfat oder Glucuroid konjungiert. Es ist denkbar, daß die Metabolisierung von Melatonin in der Leber bei eingeschränkter hepatischer Funktionstüchtigkeit infolge chronisch-aggressiver Hepatitis behindert ist.
Kommt die Leber ihren Stoffwechselfunktionen nicht mehr nach, staut sich Melatonin vor der Leber, und die Blutspiegel steigen an. Dem sind Untersuchungen von Legait (Legait et al.1978) entgegenzuhalten, die sich mit Zirbeldrüsen Verstorbener beschäftigen. Die Autoren fanden, daß die Zirbeldrüsen Verstorbener, die zu Lebzeiten an einer Lebererkrankung gelitten hatten, signifikant leichter waren, als die einer Vergleichsgruppe von Verstorbenen ohne Erkrankung der Leber. In dieser Studie wird nichts ausgesagt über die Art der Lebererkrankung. Untersuchungen anderer Laboratorien, die sich mit dem Zusammenhang von Melatonin und Leberfunktion beschäftigen, liegen nicht vor. Es muß sich zeigen, ob kommende Untersuchungen die erhöhten Serummelatoninspiegel bei bestehenden Lebererkrankungen bestätigen. Im Zusammenhang mit der Studie von Legait ist es wahrscheinlich nicht unwesentlich, daß die Ergebnisse an alten verstorbenen Personen erzielt wurden, während das im Rahmen dieser Arbeit gewonnene Resultat einen jungen Menschen betrifft. Bestehen vielleicht die hohen Serummelatoninspiegel nur in der ersten Zeit nach Beginn einer Lebererkrankung und fallen bei längerer Krankheitsdauer ab?

Folgendes Modell wäre denkbar:
Das von der Zirbeldrüse sezernierte Melatonin wird bei Funktionsbeeinträchtigung der Leber nicht mehr umgesetzt.
Durch Anstau vor der Leber steigen die Serummelatoninspiegel, hemmen über einen noch nicht bekannten Mechanismus die Aktivität der Zirbeldrüse, was schließlich zu einer Involution des Organs führt.
Bei einem Mädchen mit Hydrozephalus steigt die Kurve der Serummelatoninspiegel langsam an und pendelt sich bei einem niedrigen bis mittleren Niveau ein. Das Mädchen ist fünfzehn Jahre alt, zeigt keine Pubesentwicklung, aber eine geringe Brustentwicklung.
Ein Mädchen mit Minderwuchs unbekannter Genese wurde untersucht. Ein auffallend hoher erster Wert wurde um 22.30 h gemessen, der um 24.00 h auf knapp über 100 pg/ml abfiel. Die Werte hielten sich bis 5.00 h morgens auf diesem Niveau. Der erste Wert ist um 22.30 h zu spät gemessen, um einen eventuell früher erfolgten Anstieg zu verifizieren. Es ließ sich nicht mehr feststellen, ob das Mädchen während der Blutentnahme schon schlief.
Bei zwei Jungen mit konstitutionellen Entwicklungsverzögerungen wurden die Serummelatoninspiegel während der Nacht gemessen. Bei dem einen wurde ein Anstieg bis auf 500 pg/ml beobachtet mit einem zweiten niedrigeren Gipfel um 1.30 h, beim anderen bewegten sich die Werte in allen Bestimmungen plateauartig zwischen 100 und 200 pg/ml.
Schließlich wurden bei drei Kindern mit konstitutionellem Minderwuchs die Nachtrhythmen bestimmt. Bei einem Jungen war um 24.00 h der Wert mit 313 pg/ml am höchsten nach vorhergehendem langsamen Anstieg und anschließendem Abfall. Bei einem Mädchen betrug die Melatoninkonzentration um 22.00 h 152 pg/ml. Die nächste Probe wurde erst um 1.00 h morgens entnommen. Änderungen des Plasmaprofils während dieser drei Stunden konnten folglich nicht erfaßt werden. Die höchste Plasmamelatoninkonzentration bei einem vierjährigen Jungen wurde morgens um 2.30 h bestimmt mit 146 pg/ml.

Übereinstimmend mit in der Literatur angegebenen Ergebnissen wurde in den meisten Fällen ein Nachtanstieg der Serummelatoninspiegel gefunden. Ein Anstieg konnte nicht verifiziert werden, wenn die erste Probeentnahme spät erfolgte, und ebensowenig bei dem Mädchen mit chronisch-agressiver Hepatitis.
Teilweise waren die Serummelatoninspiegel höher als in der Literatur beschrieben.

7.2 Endokrinopathien

Zwei Mädchen mit Turner-(XO)Syndrom hatten offenbar keinen Anstieg der Serummelatoninspiegel bei Nacht. Die Werte waren die ganze Nacht über niedrig.
Kein Melatonin im Plasma konnte bei einem anderen Mädchen mit Turner-Syndrom bei Tag nachgewiesen werden.
Auch bei einem Patienten mit Trisomie 21 fehlte jede Spur von Melatonin am Morgen bei Tageslicht.
Das Fehlen eines Geschlechtschromosoms beim Turnersyndrom hat bekanntlich massive Auswirkungen auf die Keimdrüsen. Möglicherweise wirken sich solche Veränderungen auf die Zirbeldrüse aus. Ungeklärt ist, ob das Fehlen des Geschlechtschromosoms strukturelle oder funktionelle Veränderung an der Zirbeldrüse bedingt, oder ob die Beeinflussung der Zirbeldrüse sekundär über die Gonaden zustande kommt.
Ebenfalls kein Melatonin wurde bei einem 12-jährigen Mädchen mit Hypothyreose gefunden. Die übrigen Patienten mit Hypo- beziehungsweise Athyreose zeigten auffallend niedrige Werte, wenn sich auch statistisch kein signifikanter Unterschied zu den übrigen Kindern ergab.
Frühere Untersuchungen an Versuchstieren zeigten einen hemmenden Einfluß der Zirbeldrüse auf die Schilddrüse. Steigerte man die Zirbeldrüsenaktivität, indem man die Tiere längere Zeit in einem dunklen Raum hielt, oder injizierte man Melatonin, so konnte man eine verminderte Aktivität der Schilddrüse feststellen (Relkin 1972, De Fronzo, Roth 1972).

Umgekehrt war Pinealektomie oder Dauerbeleuchtung, auch physiologische Pinealektomie genannt, von einer deutlich gesteigerten Schilddrüsenaktivität gefolgt (Csaba Barath 1974, Relkin 1972, De Prospo Melger 1975). Nir und Mitarbeiter fanden, daß Melatonin zu erhöhten Thyroxinspiegeln und zu niedrigen Hormonspiegeln in der Schilddrüse führen kann (Nir et al. 1978). Nir folgert daraus, daß die Zirbeldrüse in zweifacher Weise auf die Schilddrüse Einfluß nehmen kann. Zum einen kann sie eine hemmende Wirkung auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse ausüben, gelegentlich aber auch unter extremen Bedingungen direkt stimulatorisch auf die Schilddrüse einwirken.
TRH soll in der Zirbeldrüse die Noradrenalin- induzierte cyclo-AMP Synthese hemmen (Tsang and Martin 1976). So ist es denkbar, daß der Hypothalamus über das Releasinghormon TRH regulatorisch an der Melatoninsynthese in der Zirbeldrüse beteiligt ist.
Über eine gegenseitige Beeinflussung von Zirbeldrüse und Schilddrüse im Menschen ist noch nichts bekannt geworden. Nur weitere Untersuchungen können zeigen, ob die im Tierexperiment gemachten Erfahrungen den menschlichen Verhältnissen gleichen.
Interessant ist der hohe Melatoninwert bei einem 17-jährigen Jungen mit Diabetes mellitus. Auf die Erhöhung der Glucosetoleranz und die insulinantagonistische Wirkung von Melatonin wird an anderer Stelle noch eingegangen. Es wäre interessant zu wissen, ob der Patient vor der Blutentnahme Insulin gespritzt hatte.
Auffallend hoch ist auch der Serummelatoninwert bei einem Jungen mit Hodenatrophie. Der Wert betrug morgens 114 pg/ml. Es ist bekannt, daß weibliche und männliche Sexualhormone an der Melatoninsynthese beteiligt sind (Cardinali 1974). Cardinali fordert die Existenz von Östrogen- und Testosteronrezeptoren in der Zirbeldrüse. Weiter berichtet der Autor, daß niedrige Östradiolspiegel die HIOMT- Aktivität stimulieren und hohe Östradiolspiegel die HIOMT- Aktivität hemmen. Gilt dies auch für Testosteron, so wäre denkbar, daß der Testosteronmangel bei Hodenatrophie die HIOMT- Aktivität der Zirbeldrüse steigert,

was eine erhöhte Synthese und Freisetzung von Melatonin aus der Zirbeldrüse bedingt.

7.3 Funktionstests

a. Insulintest

Ein signifikanter Anstieg der Serummelatoninspiegel wurde während des Insulintests festgestellt. Milcou berichtet, von einer Steigerung der Glucosetoleranz durch Zirbeldrüsenextrakt (Milcou 1963). Aktivierung der Zirbeldrüsenfunktion durch Blenden der Tiere führte zu erhöhten Blutglucosespiegeln und zu verminderter Insulinaktivität (Benson et al. 1971).
Steigerungen der Blutglucosespiegel nach Melatonininjektionen wird von verschiedenen Autoren bei unterschiedlichen Tierspezies beobachtet (Burns 1973, McKeown 1975).
Bailey und Mitarbeiter berichten über verminderte Basissekretion von Insulin in Organkulturen von Rattenpankreaten (Bailey et al. 1974). Sogar die glucoseinduzierte Insulinsekretion wurde durch Melatoningabe signifikant gesenkt (Bailey et al. 1974, Feldman 1972). Pinealektomie dagegen senkte in Ratten die Blutzuckerwerte (Csaba and Barath 1971). Barath folgert aus diesen Ergebnissen, daß die Zirbeldrüse auf die B-Zellen des Pankreas einen hemmenden Einfluß ausübt. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, daß die erhöhten Blutglucosespiegel nach Pinealektomie eine Folge der gesteigerten Glucocorticoidfreisetzung sind (Nir 1978).
Ob diese Zusammenhänge zwischen Zirbeldrüse und endogenem Pankreas auch beim Menschen zutreffen, müssen weitere, gezielte Untersuchungen zeigen. Wenn es zutrifft, daß auch im Menschen die Zirbeldrüsenhormone die Aktivität der B- Zellen im Pankreas mindern und so zu einer reduzierten Insulinsekretion führen, so wäre es denkbar, daß erhöhte Insulinwerte zum Beispiel bei exogener Insulingabe die Zirbeldrüsenaktivität steigern und die Melatoninsekretion stimulieren.

Als Resultat findet man dann erhöhte Serummelatoninspiegel. Der Insulintest wurde bei einem Jungen mit Minderwuchs bei STH-Mangel und bei einem Mädchen mit östrogenproduzierendem Tumor durchgeführt. Bei dem Jungen stiegen die Serummelatoninwerte bis 470 pg/ml an. Beim Mädchen wurden nur 135 pg/ml gemessen. Wurtman und Mitarbeiter berichten von einer Verminderung der Aktivität des Enzyms HIOMT durch Östrogene (Wurtman et al. 1965). Cardinali (Cardinali 1974) vermutet spezifische Rezeptoren für Östrogene in den Pinealozyten und ist der Ansicht, daß weibliche wie auch männliche Geschlechtshormone in die Regulation der Melatoninsynthese verwickelt sind. Cardinali und Mitarbeiter fanden, daß niedrige Östradiolspiegel die HIOMT-Aktivität steigern, während hohe Dosen sie hemmen (Cardinali et al. 1975, 1978).
Nach diesen Ausführungen ist es denkbar, daß die hohen Östradiolspiegel bei Vorliegen eines östrogenproduzierenden Tumors über eine Hemmung der HIOMT-Aktivität auch bei exogener Insulingabe zu einem niedrigeren Anstieg des Serummelatoninspiegels führt.

b. ACTH-Test

ACTH, unter Testbedingungen verabreicht, hatte in einem gemessenen Fall keinen Einfluß auf die Höhe der Serummelatoninspiegel. Andererseits wurden bei einem 13-jährigen Jungen mit M. Adison die Serummelatoninspiegel während der Nacht bestimmt. Das gemessene Melatoninprofil war auffallend und unterschied sich wesentlich von den anderen. Willkürlich mutet das ständige Ansteigen und Abfallen der Serumwerte von Melatonin an. Der um 20.30 h gemessene Wert schnellt um 21.00 h bis auf 313 pg/ml und sinkt bis 22.30 h wieder auf 43 pg/ml ab. Um 23.00 h und um 1.00 h morgens wurde dann wieder ein steiler Anstieg beobachtet. Außer während der Probeentnahme um 23.00 h schlief der Junge die ganze Zeit. Störungen der Dunkelheit können folglich nicht für die auffallenden Schwankungen verantwortlich gemacht werden. Dickson fand bei einseitig adrenalektomierten Ratten eine kompensatorische Hypertrophie der belassenen Nebenniere und erhöhte Serumcortisolspiegel. Blendete er die Tiere oder verfütterte er ihnen Zirbeldrüsenextrakt, so fand er eine deutliche Reduktion

bezüglich der kompensatorischen Nebennierenhypertrophie mit Verschmälerung der Zona faszikulata und reduzierte Plasmacholesterolspiegel (Dickson 1972). Anschließende Pinealektomie und ACTH-Gabe bewirkten wieder eine Aktivitätserhöhung der Nebennierenrinde. Dickson zog daraus den Schluß, daß die Zirbeldrüse die ACTH-Produktion und die ACTH-Freigabe hemmen kann. Zu übereinstimmenden Ergebnissen kam Vaughan (1972) und De Fronzo (1972). Bestätigt werden diese Befunde auch von Demian (1976), aber mit der Einschränkung, daß nur die Polypeptide, nicht aber Melatonin eine Hypoplasie der Nebennierenrinde bewirken können. Dagegen fanden auch Kitay (1976), Motta (1968) und Nir (1971), daß Melatonin das Gewicht der Nebenniere senken und zu erniedrigten Plasmacholesterinspiegeln führen kann. Nach heutiger Auffassung besteht kein Zweifel, daß Melatonin die Produktion der Nebennierenhormone auf zentraler Ebene hemmt. Als Ort der Wirkung wird der Hypothalamus angenommen (Nir 1978). Die angeführten Untersuchungen beschäftigen sich nicht mit der Möglicherweise bestehenden Beeinflussung der Zirbeldrüse durch die Nebennierenrinde oder eine Nebennierenrindeninsuffizienz. Weitere Untersuchungen müssen abgewartet werden. Trotzdem kann man nach den obigen Ausführungen sicher annehmen, daß auch im Menschen Wechselwirkungen zwischen Nebennierenrinde und Zirbeldrüse stattfinden. Es sit unwahrscheinlich, daß es sich hierbei nur um eine einseitige Beeinflussung handelt. Man kann damit rechnen, daß auch die Nebennierenrindenhormone auf die Zirbeldrüse eine Wirkung ausüben.

c. Arginintest

Bei einem Jungen mit Minderwuchs bei unauffälligen STH- Werten wurden im Verlauf des Arginintests die Serummelatoninspiegel gemessen. Bei unauffälligem Ausgangswert wurde nach einer Stunde ein sprunghafter Anstieg beobachtet. Genauso plötzlich war der darauffolgende Abfall. Ob Arginin tatsächlich einen dermaßen abrupten Anstieg der Serummelatoninspiegel provozieren kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

d. LH-RH-Test

In zwei untersuchten Fällen hatte die Verabreichung von LH-RH offenbar keinen Einfluß auf das Plasmamelatoninprofil. Bei einem Jungen mit Hypogonadismus sprachen die LH- und FSH- Spiegel nicht auf LH-RH an und die Serummelatoninwerte schwankten minimal. Beim anderen Jungen stiegen die LH- Spiegel an, und begannen nach einer Stunde wieder abzufallen, genau dann, wenn Melatonin den höchsten Wert von 60 pg/ml erreichte. In vielen Säugetierspezies, z.B. Hamstern, Mäusen, Ratten und Frettchen wurde ein hemmender Einfluß von Melatonin auf die LH-Sekretion nachgewiesen.(Mas 1979, Damian 1978).
Andere Untersucher fanden eine verminderte Aktivität für LH und FSH (Kamberi et al. 1971, Damian 1978). Es bleibt zu klären, ob auch am Menschen Melatonin eine hemmende Wirkung auf die LH- und FSH- Sekretion ausüben kann. Wenn das tatsächlich der Fall ist, müßte noch gezeigt werden, ob Melatonin auch die LH-RH-bedingte Freisetzung von LH und FSH hemmen kann, also gewissermaßen als Gegenspieler von LH-RH tätig sein kann.

e. Combitest

Beim Combitest wird eine Testsubstanz verabreicht, die 0,5 g Arginin pro kg Körpergewicht, 0,05 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht, 15 I.E. ACTH und 1 Milliliter TRH pro Quadratmeter Körperoberfläche enthält. Bei drei Patienten wurden die Serummelatoninprofile während des Combitests gemessen. Wegen der Verwendung von so vielen Testsubstanzen ist nicht überschaubar, welche Wechselwirkungen untereinander auftreten und wie eine mögliche Beeinflussung der Melatoninsekretion zustandekommt. Bei einem Probanden halten sich die Melatoninspiegel durchweg in sehr niedrigen Bereichen. Bei den beiden anderen konnte man einen deutlichen Anstieg beobachten. Es bleibt darauf hinzuweisen, daß die Testsubstanz Insulin und Arginin enthält, die beide, isoliert verabreicht, einen deutlichen Anstieg der Plasmamelatoninspiegel zur Folge hatten.

7.4 Afrikanische und europäische Kinder

Plasmamelatoninspiegel wurden von 39 endokrinologisch kranken Kindern gemessen. Die Blutproben wurden im Laufe des Vormittags gewonnen. Der Mittelwert der Plasmamelatoninspiegel ergab 34,9 pg/ml bei einer relativen Standardabweichung von 24,9. Bei 16 nicht endokrinologisch kranken Kindern wurde ein Mittelwert von 28,5 pg/ml gefunden. Die Standardabweichung betrug 15,8. Die mittlere Melatoninkonzentration im Plasma von 20 Kindern mit nicht endokrinologisch bedingten Entwicklungsstörungen betrúg 37,2 pg/ml mit der relativen Standardabweichung von 27,8.

Die 32 afrikanischen Kinder zeigten während des Tages bei außerordentlich hellem Licht signifikant hohe Serummelatoninspiegel, im Vergleich zu den europäischen Kindern.
Bei einem Mädchen wurde der extrem hohe Wert von 514 pg/ml Melatonin gefunden. Der Mittelwert bei allen afrikanischen Kindern ergab 116,6 pg/ml Plasmamelatonin.
Pelham und seine Mitarbeiter fanden bei fünf männlichen Freiwilligen (Angestellte der US-Army) nicht meßbare Melatoninspiegel bei Tag. Sie entnahmen ihre Proben in drei bis fünfstündigem Abstand. Die Messung erfolgte aufgrund der Fähigkeit von Melatonin, die Melaninaggregation von Melanophoren von Rana pipiens-Larven zu vermindern (Pelham et al. 1973). Die gleiche Arbeitsgruppe fand bei weiteren Untersuchungen (Vaugham et al. 1976) mitunter erhöhte Melatoninwerte auch bei Tag. Die Autoren diskutieren in diesem Zusammenhang die Möglichkeit von jahreszeitlichen Unterschieden in der Melatoninsekretion, eine Erscheinung, die bei Tieren gesichert ist (Rollag 1980, Reiter 1980).
Die Experimente, bei denen kein Melatonin nachgewiesen war, wurden im Januar, die übrigen mit positiven Ergebnissen, im Frühling und Sommer durchgeführt.
Smith und Mitarbeiter berichten von sieben Kindern mit Leukämie, denen während der intravenösen Therapie Blut entnommen wurde. Alle sieben Kinder befanden sich in einer Remissionsphase. Die Probenentnahme erfolgte zwischen 11.00 Uhr

morgens und 1.00 Uhr mittags. Die Kinder waren zwischen zwei und sechs Jahre alt. Bei vier Kindern wurden Serummelatoninspiegel unter 10 pg/ml gefunden. Der höchste Wert betrug 25 pg/ml (Smith et al. 1976).
Silman untersuchte 51 gesunde Jungen und Mädchen im Alter zwischen elf und vierzehn Jahren (Silman et al. 1979). Die Probengewinnung erfolgte zwischen 11.00 Uhr und 13.00 Uhr. Jedes Kind wurde einem von fünf Reifestadien zugeteilt. Als Grundlage diente die Stadieneinteilung nach Tanner (Tanner 1962, 1976). Bei dreizehn Jungen im Pubertätsstadium I wurde ein Durchschnittswert der Plasmamelatoninspiegel von 218 pg/ml mit einer Streuung der Werte von 93 pg/ml bis 509 pg/ml angegeben. Die Durchschnittswerte für Melatonin in den Stadien II, III und IV waren 28 pg/ml, 15 pg/ml und 11 pg/ml. Im Pubertätsstadium V wurden nur zwei Jungen untersucht, an sonsten Tageswerte von gesunden Erwachsenen bestimmt. Das ergab bei achzehn Probanden einen Mittelwert von 16 pg/ml. Bei den Mädchen streuten die Melatoninwerte von unter fünf bis 280 pg/ml und änderten sich nicht mit dem Entwicklungsstadium. Die Bestimmung der Melatoninkonzentrationen erfolgte mit Gaschromatographie- Massenspektometrie (Leone et al. 1979). Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen weder bei den europäischen, noch bei den afrikanischen Kindern, eine Korrelation zwischen Entwicklungsstand und Höhe der Plasmamelatoninspiegel. In allen Altersstufen und Entwicklungsstadien lagen die Serummelatoninspiegel auf einem vergleichbaren Niveau. Es bestehen einige methodische Unterschiede zwischen den beiden Arbeiten. Silman hat die Serummelatoninspiegel gaschromatographisch- massenspektrometrisch gemessen. Die Ergebnisse in der hier vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe des von Wetterberg beschriebenen RIA erzielt (Wetterberg 1978).
Außerdem wurden die 51 Kinder in der Studie von Silman teilweise bis zu viermal untersucht, ohne Angabe um welche Kinder es sich dabei handelte. In diesem Zusammenhang ist es denkbar, daß einige Kinder mit extrem hohen Melatoninspiegel - bei den Jungen wurden Konzentrationen bis 2300 pg/ml gemessen - im Pubertätsstadium I den Durchschnittswert in dieser Gruppe unverhältnismäßig ansteigen lassen.

Bei den an der Kinderklinik Tübingen untersuchten Kindern wurde jeweils nur einmal der Plasmamelatoninspiegel gemessen.

Tierexperimentelle Untersuchungen legen schon lange die Vermutung nahe, daß die Zirbeldrüse antigonadotrope Hormone produziert (Alfonso 1978, Demian 1977, Fideleff 1976, Mas et al. 1979, McPhee 1975, Kamberi 1971, Sorrentino et al. 1971, Reiter 1975, 1977, 1978, 1980).
Besonders ausgeprägt ist diese antigonadotrope Wirkung während langer Dunkelperioden. Es muß sich zeigen, ob diese Beobachtungen auch für den Menschen zutreffen. Endokrinologische Störungen bei Erblindeten sind beschrieben worden(Benson et al. 1971, Hollwich 1971). Die gonadotrope Wirkung von auf die Retina fallendem Licht ist gesichert (Hollwich 1962, 1963). Es ist wahrscheinlich, daß auch beim Menschen die Zirbeldrüse dafür verantwortlich ist(Perlow 1979, Pelham 1973, Weitman 1978). Sicherlich spielt die Zirbeldrüse bei der Regulation vieler physiologischer Vorgänge auch im Menschen eine entscheidende Rolle. Tiefgreifende physiologische Änderungen laufen während der Pubertät ab. Woher aber kommen die Impulse, die mit Beginn der Pubertät die Reifungsvorgänge in Gang setzen?
Man kann auch anders fragen: Welche Mechanismen verhindern einen vorzeitigen Beginn der Pubertät?
Es ist wahrscheinlich, daß die Aufklärung der genauen Funktionen von Melatonin und der Zirbeldrüse im Menschen letztlich diese Fragen beantworten wird. Sollten sich die Ergebnisse von Silman in weiteren Untersuchungen bestätigen, so wäre in der Abnahme der hohen präpubertären Serummelatoninspiegel ein Signal für den Pubertätsbeginn gegeben. Ist dies nicht der Fall, müssen Überlegungen in anderer Richtung angestellt werden. Reiter (1980) fordert die Existenz von Melatoninrezeptoren in der Hypophyse und in den Gonaden. Ist deren Existenz erst bewiesen, öffnen sich neue Perspektiven in der Beantwortung der noch offenen Fragen. So wäre es denkbar, daß nicht ein Absinken der Serummelatoninspiegel, sondern ein Nachlassen der Empfindlichkeit der Melatoninrezeptoren in den Gonaden die nachlassende antigonadotrope Wirkung von Melatonin in der Pubertät bewirkt.

Eine Möglichkeit, die im Vergleich zu den europäischen Kindern signifikant hohen Plasmamelatoninwerte in afrikanischen Kindern zu deuten, besteht in der geringen Verkalkungstendenz der Zirbeldrüse bei Afrikanern. So berichtet Daramol (1972) von einem sehr geringen Grad an Zirbeldrüsenverkalkungen bei der afrikanischen Bevölkerung in Negeria. Murphy (1968) fand bei 100 untersuchten Patienten, die er stationär im Mulago Hospital in Kampala/Uganda betreute, nur in zwei Fällen Zirbeldrüsenverkalkungen. Von den 100 Patienten waren 88 Afrikaner, 9 Asiaten und 3 Europäer. Welcher Rasse die beiden Patienten mit Zirbeldrüsenverkalkungen angehörten, wird nicht erwähnt. Es muß geklärt werden, ob zunehmende Verkalkung der Zirbeldrüse mit einer Funktionsminderung des Organs zusammenhängt. Mit zunehmendem Lebensalter des Menschen nehmen die Serummelatoninkonzentrationen ab (Smith 1979, Singh 1971). Andererseits steigt die Verkalkungsrate der menschlichen Zirbeldrüse im Laufe des Lebens an (Gusek 1978). Es ist also denkbar, daß das Nachlassen der Funktionstüchtigkeit der Zirbeldrüse durch die steigende Verkalkungstendenz bedingt ist. Wenn dies zutrifft, könnten die hohen Serummelatoninspiegel in den afrikanischen Kindern im Zusammenhang mit der geringen oder fehlenden Verkalkung stehen.

Viele im Rahmen dieser Arbeit gemachten Untersuchungen deuten darauf hin, daß die Funktion der menschlichen Zirbeldrüse eng an andere endokrine Organe gekoppelt ist und an vielen Regulationsmechanismen beteiligt ist. Um ihre Stellung im endokrinen Gefüge klar zu erkennen, müssen noch mehr Ergebnisse und daraus abzuleitende Gesetzmäßigkeiten abgewartet werden.
Besonders die Arbeit auf dem Gebiet der menschlichen Zirbeldrüsenforschung muß intensiviert werden. Man darf gespannt sein, was die Forschung auf diesem Gebiet in den nächsten Jahren zu leisten in der Lage ist. Vielleicht kommt der Zirbeldrüse doch eine wesentlich bedeutende Rolle zu, als heute noch vielfach angenommen wird, wie der folgende Satz aus Robbins-Cotran's Pathologielehrbuch vom Jahre 1979 zeigt:
"It is said that we are in the 'golden age' of discovery of pineal function, but to the 'non-pineal expert' the gold does not yet glitter brightly." (Robbins-Cotran 1979).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Zirbeldrüse ist die wichtigste Quelle für zirkulierendes Plasmamelatonin im Menschen. Ein sensitiver und spezifischer Radioimmunassay für Melatonin wurde für Kinderplasma validiert. Plasmamelatoninspiegel wurden von 95 endokrinologisch gesunden und kranken europäischen Kindern gemessen. Es wurden Kinder vor und während der Pubertät untersucht. Bei elf pubertierenden Kindern wurden die Melatoninspiegel während des Tag- Nacht-Rhythmus untersucht. Dabei wurde ein Nachtanstieg bei allen normalen Kindern festgestellt. Kein Anstieg mit einsetzender Dunkelheit wurde bei zwei Mädchen mit Turner- Syndrom und bei einem Jungen mit chronisch- aggressiver Hepatitis gefunden. Die beiden XO- Fälle zeigten die ganze Nacht über ein niedriges Plasmaprofil, während letzterer durchweg hohe, plateauartig angeordnete Melatoninkonzentrationen lieferte. Die Plasmamelatoninspiegel waren bei Kindern mit Unterfunktion der Schilddrüse erniedrigt, bei je einem Jungen mit Diabetes mellitus und Hodenatrophie erhöht. Ein signifikanter Anstieg des Melatoninspiegels im Plasma wurde durch Insulin und Arginin provoziert, während LH-RH und ACTH keinen Einfluß auf Plasmamelatonin hatten. Auffallend war das Melatoninprofil bei einem Jungen mit M. Addison, bei dem starke Schwankungen der Plasmaspiegel imponierten. Die Melatoninspiegel bei 32 afrikanischen Kindern zeigten während des Tages bei außerordentlich hellem Licht im Vergleich zu ihrem europäischen Korrelat signifikant hohe Plasmawerte. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Plasmamelatoninspiegel und dem Entwicklungsstadium der Kinder wurde nicht gefunden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Alfonso, R., Prieto,L., Hernandez, C., and Mas, M. (1978) Antiandro genic effects of the pineal gland and melatonin in castrated and intact prepubertal male rats. J. Endocrinology; 79, 77-83.
- Anton-Tay, F., and Wurtman, R.J. (1969) Regional uptake of ^{3}H-melatonin from blood or cerebrospinal fluid by the rat brain. Nature; 221, 474-475.
- Arendt, J. (1979) Radioimmunoassayable melatonin: circulating patterns in man and sheep. Progr.Brain Res. ; 52, 249-258.
- Arendt, J., Paunier, L. and Sizenko, P.C. (1975) Radioimmunassay. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 40, 347-350.
- Arendt, J., Wetterberg, L., Heyden, T., Sizenko, P.C. and Paunier, L. (1977) Radioimmunoassay of melatonin: human serum and cerebrospinal fluid. Hormone Res.; 8, 65-75.
- Ariens-Kappers, J. (1979) Short history of pineal discovery and Research. Progr. Brain Res.; 52, 3-23.
- Bailey, C.J., Atkins, T.W. and Matty, A.J. (1974) Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse. Hormone Res.; 5, 21-28.
- Balemans, M.G.M. (1979) Indole metabolisme in the pineal gland of the rat, some regulatory aspects. Progr. Brain Res.; 52, 321-329.
- Benson, B., Miller, C.W. and Sorrentino, S. (1971) Effects of blinding on blood glucose and serum insulin-like aktivity in rats. Texas Rep.Biol.Med.; 29, 513-525.
- Berblinger, W. (1920) Zur Frage der genitalen Hyper-trophie bei Tumoren der Zirbeldrüse unter dem Einfluß embryonalen Geschwulstgewebes auf die Drüsen der inneren Sekretion. Virchow's Arch.;227 (Beih.) 38-81.
- Berblinger, W. (1932) Zirbel (Epiphysis cerebri) und Frühreife. Neue Dtsch.Klin.; 10, 790-797.
- Brainard, G.C. (1978) Pineal research: the decade of transformation. J. Neur.Transm.Suppl.; 3,3-10.
- Brown, G.M., Basinska, J. and Bubenic, G. (1976) Gonadal of pinealectomy and immunisation against N-acetylindolealkylamine in the hamster. Neuroendocrinology; 22, 289-297.

- Burns, I.K. (1973) Serum sodium and potassium and blood glucose levels in cynamolgus monkeys after administration of melatonin. J. Physiol.; 232, 84-85 P.
- Bush, F.M. and Seibel, H.R. (1977) Blinding and pinealectomy in male hamsters: effects of pineal indoles and p-chlorophenyl-on testes, seminal vesicles, pituitary and adrenals glands. Acta Endocrinol.(Kbh); 84, 419-423.
- Cardinali, D.P. (1974) Melatonin and the endocrine role of the pineal organ. In: Current topics in experimental endocrinol. Vol. 2 (James V.H.T., Martin, L. eds.) pp. 107-128, New York, Academic Press.
- Cardinali, D.P., Lynch, H.J. and Wurtman, R.J. (1972) Blinding of melatonin to human and rat plasma protein. Endocrinology, 91, 1213-1218.
- Cardinali, D.P., Nagle, C.A. and Rosner, J.M. (1975) Gonadal steroids as modulators of the function of the pineal gland. Gen. Comp. Endocr.; 26, 50-58.
- Cardinali, D.P. and Wurtman, R.J. (1975) Control of melatonin synthesis in the pineal organ. In: Frontiers of pineal physiology (Altschule M.D. ed.) pp. 12-41, The MIT Press Cambridge, Massachusetts and London, England.

Cardinali, D.P. and Vacas, M.J. (1977) Feedback Control of pineal function by reproductive hormones-a neuroendocrine paradigma. J. Neur. Transm. Suppl.; 13, 175-201.

- Csaba, G. and Barath, P. (1971) Are Langerhans' islets influenced by the pinela body? Experientia; 27, 962.
- Csaba, G. and Barath, P. (1974) Effects of pinealectomy on the ^{3}H-5-HT uptake of mast cells in the thyroid glands of rats. J. Endocrinol.; 66, 2958.
- Damian, E., Jonas, O., Badescu, J. and Oprescu, M. (1978) Anti LH and FSH activity of melatonin-free pineal extract. Neuroendocr.; 26, 325-332.
- Daramola, G.F. and Olow, A.O. (1972) Physiological and radiological of a low incidence of pineal calcification in Nigeria. Neuroendocrinol.; 9, 41-57.
- Demian, D. (1976) The antisteroid action of the pineal gland Revue roum. Med. Endocr.; 14, 185-193.
- Demian, D. (1977) The role of the pineal gland in reproduction. Revue roun. Med. Endocr.; 15, 3-11.

- De Fronzo, R.A. and Roth, W.D. (1972) Evidence for the existence of a pineal-adrenal and a pineal-throid axis. Acta Endocr.(Kbh); 70, 35-42.
- De Prospe, N. and Melgar, M. (1975) Effects of p-chlorophenylalanin on pineal serotonin and ^{131}J uptake by the thyroid glands of rats. J. Endocrinol.; 66, 295-296.
- Descartes, R. (1909) Description du corps humain et passions de l'ame. In: oevres, vol. XI, (Ch. and P. Tannery eds.) Paris.
- Di Bella, L., Rossi, M.T. and Scalera, G. (1979) Perspectives in pineal functions. Progr. Brain Res.; 52, 475-478.
- Dickson, K.L., Hasty, D.L. (1972) Effects of the pinela gland in unilaterally adrenalectomized rats. Acta Endocrinol.(Kbh).; 70, 438-444.
- Dilman, V.M., Anisimov, V.N., Ostronmova, M.N., Morosov, V.G., Khavinson, V.Kh. and Azorova, M.A. (1979) Study of the antitumor effect of polypeptide pineal extract. Oncology; 36, 274-280.
- Feldman, J.M. and Lebovitz, H.E. (1972) Structural determination of indole amine action on in vitro insulin release. Endocrin.; 91, 809-816.
- Fideleff,H., Aparicio, N.J., Guitelman, A., Debeljuk, L., Mancini, A. and Cramer, C. (1976) Effect of melatonin on the basal and stimulated gonadotropin levels in normal man and post menopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 42, 1014- 1017.
- Frith, R.G., Phillipou, G.,Le Cornu, A. and Seamark, R.F. (1977) Plasma melatonin values in man and some domesic animals: initial observations on the effects of pregnancy in man and in pinealectomy in sheep. J. Endocrinol.; 73,41 P.- 42 P.
- Gusek, W. (1978) Changes in the human pineal body during life. J. Neur. Transm., Suppl.; 13, 364.
- Hedlund, L., Lischko, M., Rollag, M.D. and Niswender, G.D. (1977) Melatonin: daily cycle in plasma and cerebrospinal fluid of calves. Science; 195, 686-687.
- Heubner, O. (1898) Tumor der Glandula pinealis. Dtsch. Med. Wochenschrift; 24, (2), 214-215.
- Hofstätter, R. (1950) Beitrag zur therapeutischen Verwendung von Zirbelextrakten. Wien. Klin. Wschr.; 82 338-339.
- Hollwich, F. und Tilgner, S. (1962) Der Einfluß der Lichteinwirkung über das Auge auf die Schilddrüse und Hoden, Dtsch. Med. Wschr.; 87 2674-2677.

- Hollwich, F. und Tilgner, S. (1963) Über die gonadotrope und thyreotope Wirkung der Bestrahlung des Auges mit monochromatischem Licht. Endokrinologie; 44, 167-171.
- Hollwich, F. und Dieckhues, B. (1971) Endokrines System und Erblindung. Dtsch. Med. Wschr.; 96, 363-368.
- Kennaway, D.J., Frith, R.G., Phillipou, G., Matthews, C.D. and Seamark, R.F. (1977) A specific radioimmunassay for melatonin in biological tissue and fluids and its validation by gas chromatography mass spectrometry. Endocrinology; 101, 119-127.
- Klein, D.C. (1978) The pineal gland: a model of neuroendocrine regulation. In: The Hypothalamus (Reichlin, S., Baldessarini, R.J. and Martin, J.B. eds.) pp. 303-327, Raven Press New York.
- Kitay, J. and Altschule, M!D. (1954) The pineal gland- A review of the physiological literature. Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Knight, B.K. (1974) Anatomical evidence to suppert the role of the cerebrospinal fluid as a transmitter medium in the pineal-hypothalamic axis. S. Afr. J. med. Sciences; 29, 25-31.
- Kopin, I.J., Pare, C.M.B., Axelrod, J. and Weissbach, H. (1961) The fate of melatonin in animals. J. Biol. Chem.; 263, 3072-3075.
- Land, C.A. and Smith, J. (1979) The binding of methoyindoles to human plasma proteins. Progr. Brain. Res.; 52, 513-515.
- Lapin, V. (1979) Pineal influence on tumor. Progr. Brain Res. 52, 523- 533.
- Leone, R.M., Silman, R.E., Hooper, S.J.L., Carter, S.J., Finnie, M.D.A., Edwards, R., Smith, J., Francis, P. and Muller, P.E. (1979) A routine assay for methoxytryptophol and melatonin in the peripheral circulation using gas chromatography-mass spectrometry. Progr. Brain Res.; 52, 263-265.
- Legait, H., Hartman, P. and Lunin, B. (1978) Pineal gland-liver relations in man and mouse. J. Neur. Transm. Suppl.; 13, 374-375.
- Lerner, A.B., Case, J.D. and Heinzelman, R.V. (1959) Structure of melatonin. J. Amer. Chem. Soc.; 81, 6084-6085.
- Lerner, A. B. and Nordlund, J.J. (1978) Melatonin: clinical pharmacology. J. Neur. Transm. Suppl.; 13, 339-347.
- Levine, L. and Riceberg, L.J. (1975) Radioimmunassay of melatonin. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm. acol.; 10, 693-702.
- Lewy, A.J. and Markey, S.P. (1978) Analysis of melatonin in in human plasma by gas chromatography negative chemical ionization

mass spectrometry. Science; 201, 741-743.
- Lu, K.H. and Meites, J. (1973) Effects of serotonin precursors and melatonin on serum prolactin release in rats. Endocrinology, 93, 152-155.
- Mas, M., Massa, R., Montagna, A., Negri-Cesi, O. and Martin, L. (1979) Role of the pineal gland in the control of gonadotropins and androgen-reducing enzymes in the rat. Progr. Brain Res. 52, 367-371.
- Matthews, G.D., Kennaway, D.J., Frith, R.G., Phillipou, G., LeCornu, A. and Seamark, R.F. (1977) Plasma melatonin values in man and some domestic animals: initial observations on the effects of pregnancy in man and pinealectomy in sheep. J. Endocrinol. 73, 41 P.
- McKeown, B.A., John, T.M. and Gerge, J.C. (1975) Diurnal variations in effects of melatonin on plasma growth hormone and glucose in the pigeon. Endocrinol. Exp.; 9 263-268.
- McPhee, A.A., Cole, F.E. and Rice, B.F. (1975) The effect of melatonin on steroid genesis by the human ovary in vitro. J. Clin. Endocr. Metab.; 40, 688-696.
- Milcou, S.M., Milcou, J. et Nanu, L. (1963) Le role de la glande pineale dans le metabolisme de glucides. Ann. Endocr.; 24, 233-254.
- Minneman, K.P. and Wurtman, R.J. (1976) The pharmacology of the pineal gland, An. rev. Pharm. Toxicol.; 16, 33-51.
- Mischotte, Y., Massart, L., Lowenthal, A. and Collard, M. (1978) Calcification of the human pineal gland: a morphological and chemical study. J. Neur. Transm. Suppl.; 13, 380.
- Moore, R.Y. (1978) Neural control of pineal function in mammals and birds. J. Neur. Suppl.; 13, 47- 58.
- Moore, D.C., Paunier, L. and Sizonenko, P.C. (1979) Effect of adrenergic stimulation and blockade on melatonin secretion in the human. Progr. Brain Res.; 52, 517-521.
- Motta, M., Fraschini, F. and Martin, L. (1967) Endocrine effects of pineal gland and of melatonin. Proc. Soc. exp. Biol. Med.; 126, 431-435.
- Motta, M., Schiaffinin, O., Piva, F. and Martini, L. (1971) Pineal principles and the control of adrenocorticotropin secretion. In: The pineal gland. A. Ciba Foudation Symposium (Wolstenholme, G.E.W., Knight, J. eds.) pp. 279-290. Edinburgh- London: Churchill Livingstone.

- Mess, B., Trentini, G.P., Ruzsas, C. and De Gaetani, G.F. (1979) Some endocrine effects of the pineal gland and melatonin with special reference to reproduction. Progr. Brain Res.; 52, 329-340.
- Murphy, N.B. (1968) Carotid cerebral angiography in Uganda. East African Med. Journ.; 45, 47-60.
- Niles, L.P., Brown, G.M. and Grota, L.J. (1977) Endocrine effects of the pineal gland and neutralisation of circulating melatonin and N- acetylserotonin. Can. J. Physiol. Pharmacol.; 55, 537-544.
- Nir, J. (1978) Non-reproductive systems and the pineal gland. J. Neur. Transm. Suppl. 13, 225-244.
- Nir, J., Hirschmann, N. and Sulman, F.G. (1971) The effects of rat plasma corticosteron levels under various conditions of light. Life sciences 10, 317-324.
- Nir, J. and Hirschmann, N. (1979) A possible role of the pineal gland in pregnancy and fertility. Progr. Brain Res.; 52, 421-434.
- Ogle, T. and Kitay, J.I. (1976) Effects of pinealectomy on adrenal function in vivo and in vitro in female rats. Endocrinology; 98, 20-24.
- Orts, R.J., Benson, B. and Cook, B.F. (1974) Some antigonadotropic effects of melatonin-free bovine pineal extracts in rats. Acta Endocrinol. (Kbh), 76 438-448.
- Owens, D.W., Gern, W.A. and Ralph, C.L. (1980) Melatonin in the blood and CSF of the green sea turtle. Gen. Comp. Endocrinol., 40, 180-187.
- Ozaki, H.J. and Lynch, H.J. (1976) Presence of melatonin in plasma and urine of pinealectomized rats. Endocrinology; 99, 641-644.
- Pang, S.F. and Ralph, C. (1975) Pineal and serum melatonin at midday and midnight following pinealectomy or castration in male rats. J. exp. Zoology; 193, 275-280.
- Pelham, R.W., Vaughan, G.M., Sandock, K.L. and Vaughan, M.K. (1973) Twenty-four hour cycle of a melatonin-like substance in the plasma of human males. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 37, 341-344.
- Perlow, M.J., Tamarkin, L. and Klein, D.C. (1979) Photic regulation of the melatonin rhythm: a distinct difference

between man and monkey. Pediatric Research; 13, 362.

- Ralph, C.L. and Lynch, H.J. (1970) A quantitative melatonin bioassay. Gen. Comp. Endocrinol.; 15, 334-338.
- Reiter, R.J. and Fraschini, F. (1969) Endocrine aspects of the mammalian pineal gland. Neuroendocrinology; 5, 219-255.
- Reiter, R.J. (1975) Pineal as an endocrine gland. In: (Altschule, M.D. ed.) pp. 86-174. Frontiers of pineal physiology, The MIT Press Cambridge, Massachusetts and London, England.
- Reiter, R.J. (1978) Evidence for an endocrine function of the human pineal gland. J. Neur. Transm. Suppl.; 13, 247-249.
- Reiter, R.J. (1980) The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. Endocrine reviews, Vol. I no. 2, 109-131.
- Reiter, R.J., Vaughan, M.K. and Waring, P.J. (1977) Prevention by melatonin of short day induced atrophy of the reproductive system of male and female hamsters. Acta Endocrinol. (Kbh), 84, 410-418.
- Reiter, R.J., Rollag, M.D., Panke, E.S. and Banks, A.F. (1978) Melatonin: reproductive effects. J. Neur. Transm. Suppl.; 13, 209-223.
- Reiter, R.J. and Richardson, B.A. (1980) The physiology of melatonin. In: biochemical and medical aspects of tryptophan metabolism (Hayaishi, O., Ishimura, Y., Kido, R. eds.) 248, Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1980.
- Reiter, R.J., Johnson, L.Y., Steger, R.W., Richardson, B.A. and Petterorg, L.J. (1980 b) Pineal biosynthetic activity and neuroendocrine physiology in the aging hamster and gerbil. Petides I: Suppl. I; 69-77.
- Reiter, R.J., Richardson, B.A., Johnson, L.Y., Ferguson, B.N. and Dinh, D.T. (1980c) Pineal melatonin rhythmus: reduction in syrian hamster. Science, Vol 210, 1372-1373.
- Relkin, R. (1966) The pineal gland. New Eng. J. Med.; 274, 944-950.
- Relkin, R. (1972a) Effects of pinealectomy, constant light and darkness on growth hormone levels in the pituitary and in the plasma of male rats. J. Endocrinol.; 53, 289-293.
- Relkin, R. (1972 b) Effects of pinealectomy and constant light and darkness on thyreotropin levels in the pituitary and plasma

of the rat. Neuroendocrinology; 10, 46-52.

- Reppert, S.M. and Perlow, M.J. (1980 a) Cerebrospinal fluid melatonin. In: Neurobiology of cerebrospinal fluid, Vol. 1 (Wood, J.M.D. ed.) pp. 579-589. Plenum Press, New York.
- Reppert, S.M. and Klein, D.C. (1980 b) Mammalian pineal gland. Basic and clinical aspects. In: The endocrine functions of the brain (Motta, M. ed.) pp. 327-371, Raven Press, New York.
- Robbins, S.L. and Cotran, R.S. (1979) Pineal gland in : Pathologic basis of disease (Robbins, S.L. and Cotran, R.S. eds.) pp. 1412-1413, W.B. Sounders Company Philadelphia, London, Toronto.
- Reppert, S.M., Perlow, M.J., Tamarkin, L. and Klein, D.C. (1979) A diurnal melatonin rhythm in primate cerebrospinal fluid. Endocrinology; 104, 295-301.
- Rollag, M.D. and Niswender, G.D.(1976) Radioimmunassay of serum concentrations of melatonin in sheep exposed to different lighting regimes. Endocrinology; 98, 482-488.
- Rollag, M.D., Morgan, R.J. and Niswender, G.D. (1978) Route of melatonin secretion in sheep. Endocrinology; 102, 1-8.
- Rollag, M.D., Panke, E.S. and Reiter, R.J. (1980) Pineal melatonin content in male hamsters throughout the seasonal reproductive cycle. Proceedings of the society for experimental biology and medicine; 165, 330-334.
- Silman, R.E., Leone, R.M. and Hooper, R.J.L. (1979) Melatonin, the pineal gland and puberty. Nature Vol. 282, No. 5736, 301-303.
- Singh, D.V. and Turner, C.W. (1971) Melatonin on endocrine DNA changes in female rats at increasing ages. Acta Endocrinol. (Kbh) 68, 597-604.
- Singh, D.V. and Turner, C.W. (1972) Effect of melatonin upon thyroid hormone secretion rate in female hamsters and male rats. Acta Endocrinol. (Kbh), 69, 35-40.
- Smith, J.A., Padmick, D., Mee, T.J.X., Minneman, K.P. and Bird, E.D. (1977) Synchronous nyctohermal rhythms in human blood melatonin and in human post-mortem pineal enzyme. J. Clin. Endocrinol.; 6, 219-225.
- Smith, J.A., Mee, T.J.X. and Barnes, J.D. (1978) Decrease in human serum melatonin concentrations with age. J. Neur. Transm. Suppl. 13, 396.

- Sorrentino, S. and Reiter, R.J. (1971) Hypotropic reproductive organs adn normal growth in male rats treated with melatonin. J. Endocrinology; 51, 213-214.
- Tanner, J.M. (1962) Growth at adolescence, 2. Aufl. Blackwell, Oxford.
- Tanner, J.M. and Whitehouse (1976) Arch. Dis. Childh.; 51, 170.
- Vaughan, M.K., Vaughan, G.M., Reiter, R.J. and Benson, B.(1972) Effect of melatonin and other pineal indoles on adrenal enlargement produced in male and female mice by pinealectomy, untilateral adrenalectomy, castration and cold stress. Neuroendocrinology; 10, 139-154.
- Vaughan, G.M., Pelham, R.W., Pang, S.F., Loughlin, L.L., Wilson, K.M., Sandock, K.L., Vaughan, M.K., Koslow, S.H. and Reiter, R.J. (1976) Nocturnal elevation of plasma melatonin and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid in young men: attemps at modification by brief changes in environmental lighting and sleep and by autonomic drugs. J. Clin. Endocrinol. Metabol.; 42, 752-764.
- Vaughan, G.M., Allen, J.P., Tullis, W., Siler-Khodr, T.M., de la Pena, A.and Sackman, J.W. (1978a) Overnight plasma profiles of melatonin and certain adenohypophyseal hormones in men. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 47, 566-571.
- Vaughan, G.M., McDonald, S.D., Jordon, R.M., Allen, J.P., Bohmfalk, G.L., Abou-Samra, M. and Story, J.L. (1978 b) Melatonin concentration in human blood and cerebrospinal fluid: relationship to stress. J. Clin. Endocrinol. Metabol.; 47, 220-223.
- Vaughan, M.K., Reiter, R.J., Kirney, T. and Vaughan, G.M. (1974) Inhibition of gonadal dependant structures by vasotocin and purified bovine pineal fractions in immature mice and hamsters. Int. J. Fertil.; 19, 103-106.
- Weinberg,U., D'Eletto, R., Weitzman, E.D., Ehrlich, S. and Hollander, C.S. (1979) Circulating melatonin in man: episodic secretion throughout the light-dark cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 48, 114-118.
- Weizman, E.D., Weinberg, U., D'Eletto, R., Lynch, H., Wurtman, R.J., Czeisler, Ch. and Ehrlich, S. (1978) Studies of 24-hour rhythms of melatonin in man. J. Neur. Transm.Suppl. 13, 325-337.

- Wetterberg,l. (1978) Melatonin in humans. Physiological and clinical studies. J. Neur. Transm. Suppl. 13, 289-310.
- Wetterberg, L. (1979) Clinical importance of melatonin. Progr. Brain Res.; 52, 539-547.
- Wetterberg, L., Arendt, J., Paunier, L., Sizonenko, P.C., van Donselaar, W. and heyden, T. (1976) Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. J. Endocrinol. Metab.; 42, 185-188.
- Wetterberg, L., Erikson, O., Friberg, Y. and Vangbo, B. (1978) A simple fied radioimmunassay for melatonin and its application to biological fluids: Preliminary observations on the half-life of plasma melatonin in man. Clinica chimica Acta; 86, 169-177.
- Wilson, B.W., Snedden, W., Smith, J., Silman, R. and Mullen, P. (1977) A gaschromatography-mass spectrometry method for the quantitative analysis of melatonin in plasma and cerebrospinal fluid. Anal. Biochem.; 81, 283-291.
- Wurtman, R.J., Axelrod, J. and Phillips, L.S. (1963) Melatonin synthesis in the pineal gland; control by light. Science, 142, 1071-1073.
- Wurtman, R.J. and Moskowitz, M.D. and M.A. (1977 a) The pineal organ. New Engl. J. Med. 296, 1329-1333.
- Wurtman, R.J. and Moskowitz, M.D. and M.A. (1977 b) The pineal organ. New Engl. J. Med. 296, 1383-1386.

Für die Überlassung des Themas und die ständige Bereitschaft, mit wohlwollenden Ratschlägen unermüdlich die Durchführung der Arbeit zu unterstützen, möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Derek Gupta recht herzlich bedanken.
Während zahlloser Diskussionen habe ich ganz besonders seine ausgewogene Art zu schätzen gelernt, die von außerordentlicher menschlicher Größe zeugt.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank Herrn Priv. Doz. Dr. med. Möller für die freundliche Unterstützung bei der Klärung vieler technischer und organisatorischer, aber auch wissenschaftlicher Fragen.

Für das Lesen des Manuskripts und wertvolle Anregungen in stilistischen Fragen bedanke ich mich bei Herrn Dipl. Chem. Cornelius Schulz-Popitz.

Mein besonderer Dank gehört den 32 afrikanischen Kindern aus Botswana, die durch ihre spontane Bereitschaft, sich an der Blutentnahmeaktion zu beteiligen, wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Dank gebührt auch dem Medical Superintendant des Kanye Mission Hospital, R.F. Snide M.D., der die Zustimmung zur Durchführung dieser Aktion an seinem Krankenhaus gegeben hat.

Schließlich habe ich auch meiner lieben Freundin Traude Leitenberger zu danken, die die Aufgabe übernommen hat, das tiefgefrorene Plasma der afrikanischen Kinder von Botswana über London nach Tübingen zu bringen.

LEBENSLAUF

Am 21. Dezember 1950 wurde ich, Lothar Riedel, als 2. Sohn des Verwaltungsbeamten Franz Riedel und seiner Ehefrau Anna, geb. Hollermayer, in Kempten geboren.

Vom Herbst 1957 an besuchte ich die Volksschule in Kempten. Im Herbst 1961 wurde ich in das Carl-von-Linde-Gymnasium aufgenommen, wo ich im Sommer 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer 1971 trat ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr an, von wo ich 1973 als Leutnant d.R. ausschied.

Im Wintersemester 1973 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das Studium der Chemie. Von Dezember 1975 bis April 1977 mußte ich das Studium wegen einer Krankheit unterbrechen.

Im Sommersemester 1977 nahm ich das Chemiestudium an der Universität Tübingen wieder auf. Gleichzeitig wurde ich an der Universität Hohenheim für das erste Semester Humanmedizin immatrikuliert.

Am 16. August 1977 bestand ich die Vorprüfung zur Diplomprüfung in Chemie und am 20. März 1979 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem Sommersemester 1979 exmatrikulierte ich mich in Chemie. Der Prüfungsanspruch für die Diplomprüfung besteht.

Am 20. März 1981 legte ich den ersten Teil, am 19. März 1982 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Im Sommer 1979 famulierte ich einen Monat an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Eichstätt (Chefarzt Dr. med. F.Hug), im Sommer 1980 während zwei Wochen in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung im Kreiskrankenhaus Schwäbisch-Gmünd (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. G.Jung) und anschließend im Sommer 1980 zwei Monate lang am Kanye Mission Hospital in Botswana unter der Leitung von R. F. Snide, M. D..

Im Frühjahr 1981 famulierte ich 4 Wochen in der Allgemeinpraxis von Dr. med. W. Wenig und zehn Tage in einer orthopädischen Praxis. Schließlich famulierte ich noch im Sommer 1981 während sieben Wochen am Centre médical in Kango/Gabun, wo ich unter der Leitung des ärztlichen Direktors Dr. V. Faucherre schwerpunktmäßig auf dem Gebiet der Tropenmedizin eingesetzt wurde.

Den dritten Teil der medizinischen Prüfung (Staatsexamen) legte ich am 20. April 1983 in Tübingen ab.